

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Hameln 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää ondansetronihydrokloridihydraattia määrän, joka vastaa 2 mg ondansetronia.

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 4 mg ondansetronia.

Yksi 4 ml:n ampulli sisältää 8 mg ondansetronia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ondansetroni on tarkoitettu solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon sekä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon.

Pediatriset potilaat

Ondansetroni on tarkoitettu solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon yli kuuden kuukauden ikäisillä lapsilla ja postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon yli kuukauden ikäisillä lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimonsisäisenä injektiona tai infuusiona laimentamisen jälkeen.

Katso liuoksen laimennusohjeet ennen annostusta kohdasta 6.6.

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

Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Aikuiset:

Syöpähoitojen aiheuttama emeettinen vaikutus vaihtelee annoksen sekä käytettyjen solunsalpaaja- ja sädehoitoyhdistelmien mukaan. Ondansetronin annos injektioon tai infuusiona on 8-32 mg vuorokaudessa ja se valitaan seuraavien ohjeiden mukaisesti.

Emeettinen solunsalpaajahoido ja sädehoito

Emeettistä solunsalpaajahoidoa tai sädehoitoa saaville potilaille ondansetronia voidaan antaa joko laskimoon tai muita antoreittejä käyttäen. Ondansetron Hameln 2 mg/ml- injektioneste on kuitenkin tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon.

Suosittelun laskimoon annettava ondansetroniannos on 8 mg ondansetronia hitaana injektiona (ei alle 30 sekuntia) laskimoon tai lyhyenä 15 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon välittömästi ennen hoidon aloittamista. Hoidon jälkeen käytetään muita lääkemuotoja kuin laskimoon annettavaa injektioestettä.

Viivästyneen ja pitkittyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisen 24 tunnin jälkeen suositellaan muita lääkemuotoja kuin laskimoon annettavaa injektioestettä.

Erittäin voimakkaasti emeettinen solunsalpaajahoito.

Potilailla, jotka saavat voimakkaasti emeettistä solunsalpaajahoitoa, esim. sisplatiinia suurina annoksina, ondansetronia voidaan antaa laskimoon tai muita antoreittejä käyttäen. Ondansetronin Hameln 2 mg/ml injektioeste on kuitenkin tarkoitettu annettavaksi ainoastaan laskimoon.

Laskimoon annetun ondansetronin tehon on osoitettu olevan yhtä hyvä seuraavilla annostusohjelmilla solunsalpaajahoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana:

- 8 mg:n kerta-annos hitaasti laskimoon (vähintään 30 sekuntia) annettuna injektiona välittömästi ennen solunsalpaajahoidon alkua.
- 8 mg hitaasti laskimoon annettuna injektiona (vähintään 30 sekuntia) tai lyhytkestoisena laskimonsisäisenä infuusiona 15 minuutin ajan välittömästi ennen solunsalpaajahoitoa, minkä jälkeen annetaan vielä kaksi laskimonsisäistä 8 mg:n annosta, joiden väli tulisi olla kahdesta neljään tuntiin tai jatkuvana korkeintaan 24 tunnin kestoisena infuusiona 1 mg/tunnissa.
- 16 mg:n suurin aloitusannos-annos laimennettuna 50-100 ml:aan natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 % w/v) tai muuhun yhteensopivaan infuusionesteeseen (katso infuusionesteiden yhteensopivuudet kohdasta 6.6.) infuusion kestoajan ollessa vähintään 15 minuuttia välittömästi ennen solunsalpaajahoitoa. Aloitusannoksen jälkeen voidaan antaa kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon (vähintään 30 sekuntia) neljän tunnin välein. Yli 16 mg kerta-annoksia ei saa käyttää annosriippuvaisen QT-ajan pidentymisen riskistä johtuen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annos tulisi määritellä solunsalpaajahoidon emetogeenisen vaikutuksen voimakkuuden mukaan.

Ondansetronin tehoa erittäin voimakkaassa emeettisessä solunsalpaajahoidossa voidaan voimistaa antamalla lisäksi 20 mg:n kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia laskimoon ennen solunsalpaajahoitoa.

Ensimmäisen 24 tunnin jälkeen ilmaantuvan viivästyneen tai pitkittyneen oksentelun estämiseksi tulee ondansetronihoitoa jatkaa käyttäen muita lääkemuotoja kuin laskimoon annettavaa injektioestettä.

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon yli kuuden kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla.

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitona annettavan annoksen suuruus voidaan laskea kehon pinta-alan (BSA) tai painon perusteella – katso alla oleva taulukko. Painon mukaan laskettu päiväannos on kehon pinta-alan (BSA) mukaan laskettua suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Injektiona annettava ondansetroni on laimennettava 5 prosentin glukoosi- tai 0,9 prosentin natriumkloridiliuokseen tai muuhun soveltuvaan liuokseen (katso kohta 6.6) ja annettava laskimoon vähintään 15 minuutin ajan. Ondansetronin käytöstä viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ei ole kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa saatua tietoa. Myös tiedot ondansetronin käytöstä sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa lapsilla puuttuvat (ei kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia).

Kehon pinta-alan (BSA) mukainen annostelu:

Ondansetroni tulisi antaa 5mg/m²:n kerta-annoksena välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa. Suun kautta annettava lääkehoito voidaan aloittaa 12 tuntia myöhemmin ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 päivää (taulukko 1).

Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuiselle annettavaa 32 mg:n annosta.

Taulukko 1: Kehon pinta-alaan perustuva annostus (BSA) solunsalpaajahoidon yhteydessä – Lapset (yli 6 kuukautta) ja nuoret

BSA	Päivä 1 ^(a,b)	Päivät 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. ja 2 mg siirappia 12 tunnin jälkeen	2 mg siirappia 12 tunnin välein
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. ja 4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin jälkeen	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

a. Laskimonsisäinen annostus ei saa ylittää 8 mg:aa.

b. Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuisille annettavaa 32 mg:n annosta.

Painon mukainen annostelu:

Painon mukaan laskettu päiväannos on kehon pinta-alaan (BSA) mukaan laskettua suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ondansetroni tulisi antaa 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa. Kaksi seuraavaa laskimonsisäistä annosta voidaan antaa neljän tunnin välein. Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuiselle annettavaa 32 mg:n annosta. Suun kautta annettava lääkehoito voidaan aloittaa 12 tuntia myöhemmin ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 päivää (taulukko 2).

Taulukko 2: Painoon perustuva annostus solunsalpaajahoidon yhteydessä – Lapset (yli 6 kuukautta) ja nuoret

Paino	Päivä 1 ^(a,b)	Päivät 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Enintään 3 0,15 mg/kg:n annosta 4 tunnin välein	2 mg siirappia 12 tunnin välein
> 10 kg	Enintään 3 0,15 mg/kg:n annosta 4 tunnin välein	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

a. Laskimonsisäinen annostus ei saa ylittää 8 mg:aa.

b. Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuisille annettavaa 32 mg:n annosta.

Iäkkäät potilaat:

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).

Ks. myös ”Erityisryhmät”.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisy:

Aikuiset: Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ondansetronia voidaan antaa injektiona laskimoon tai käyttäen muita lääkemuotoja.

Ondansetronia voidaan antaa 4 mg:n kerta-annoksena hitaana laskimonsisäisenä injektiona anestesian induktion yhteydessä.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon suositellaan 4 mg:n kerta-annosta hitaana laskimonsisäisenä injektiona.

Pediatriset potilaat

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu ≥ 1 kuukauden ikäisillä lapsilla sekä nuorilla

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn lapsipotilaille, joille tehdään kirurginen toimenpide yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa 0,1 mg/kg kerta-annoksena (maksimiannos 4 mg) hitaana injektiona laskimoon (vähintään 30 sekuntia) joko ennen anestesian induktiota, sen yhteydessä tai sen jälkeen.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon lapsipotilaille, joille on tehty kirurginen toimenpide yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa 0,1 mg/kg kerta-annoksena (maksimiannos 4 mg) hitaana injektiona laskimoon (vähintään 30 sekuntia). Ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa alle kaksivuotiailla lapsilla ei ole saatavilla tietoa.

Lapsipotilailla ilmenneen leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon voidaan ondansetronia antaa 0,1 mg/kg, kuitenkin enintään 4 mg, hitaana injektiona laskimoon.

Iäkkäät potilaat

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

Ks. myös ”Erityisryhmät”.

Erityisryhmät

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

Päivittäistä annosta, annosväliä tai antotapaa ei tarvitse muuttaa.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt:

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi heikentynyt ja puoliintumisaika seerumissa merkittävästi pitkittynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa.

Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiinimetabolia:

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla henkilöillä, joilla sparteiinin ja debrisokiinin metabolia on hidastunut. Siitä syystä lääkkeen toistuva anto ei altista näitä potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista. Päivittäistä annosta tai annosväliä ei tarvitse muuttaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille selektiivisille 5-HT₃-reseptoriantagonisteille (esim. granisetroni, dolasetroni), tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö apomorfiiniin (ks kohta 4.5) kanssa on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Muille selektiivisille 5-HT₃-reseptorin antagonisteille yliherkillä potilailla on ilmoitettu yliherkkyysoireita.

Hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset tulee hoitaa oireenmukaisesti ja niihin pitää kiinnittää erityistä huomiota yliherkkyysoireiden esiasteena.

Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.1). Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien kammiotakykardia -tapauksia ondansetronia käyttäneillä potilailla. Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia potilaille, joilla on tai joille saattaa kehittyä QTc-välin pidentyminen. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai bradyarytmia tai jotka käyttävät muita QT-väliä pidentäviä tai elektrolyyttitasapainoa muuttavia lääkevalmisteita.

Ondansetronilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sydänlihaskemialta. Joillakin potilailla, erityisesti lääkettä laskimonsisäisesti saaneilla, oireet ilmenivät välittömästi ondansetronin antamisen jälkeen. Potilaita on varoitettava sydänlihaskemian merkeistä ja oireista.

Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen ondansetronin antoa.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo-lihaspoikkeavuuksia), kun ondansetronia on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI)) kanssa. Jos samanaikainen hoito ondansetronilla ja muilla serotonergisillä lääkkeillä on kliinisesti perusteltua, potilasta on seurattava asianmukaisesti.

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

Kitarisan ja nielurisojen poistoleikkauksessa ondansetronin käyttö pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä voi peittää piilevän verenvuodon. Sitä syystä tällaisia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti ondansetronin annostelun jälkeen.

Pediatriset potilaat

Jos lapsipotilaat saavat ondansetronia maksatoksisen solunsalpaajahoidon yhteydessä, on maksan toimintaa seurattava tarkkaan.

Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Jos lääkeannos lasketaan mg/kg:nä ja lääkettä annetaan kolme annosta neljän tunnin välein, kokonaispäiväannos on suurempi kuin jos 5 mg/m²:n kerta-annoksen jälkeen annetaan yksi annos suun kautta. Näiden kahden eri annostelutavan keskinäistä tehokkuutta ei ole vertailtu kliinisissä tutkimuksissa. Ristikkäistutkimuksena tehdyssä vertailussa annostelutapojen tehokkuudessa ei ole havaittu eroja (ks. kohta 5.1).

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ondansetronin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Ei ole todisteita siitä, että ondansetroni indusoi tai inhiboi muiden sen kanssa yleisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliaa. Tutkimuksissa on osoitettu, että ondansetronilla ei ole yhteisvaikutuksia alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, morfiinin, lidokaiinin, propofolin eikä tiopentaalin kanssa.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus ondansetroniin

Ondansetroni metaboloituu monien maksan sytokromi P-450 entsyymien, kuten CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2 kautta. Koska useat metaboliset entsyymit pystyvät metaboloimaan ondansetronia, yhden entsyymin inhibiitio tai yhden entsyymin laskenut aktiivisuus (esim. CYP2D6:n geneettinen puute) normaalisti kompensoidaan muilla entsyymeillä. Tämän vuoksi ondansetronin puhdistumassa ei ole tai on vain vähän muutoksia. Annoksia ei tarvitse muuttaa.

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 voi pidentää QT-aikaa entisestään. Ondansetronin ja sydäntoksisten lääkkeiden (esim. antrasykliinien kuten dokсорubisiinin, daunorubisiinin tai trastutsumabin), antibioottien (kuten erytromysiinin tai ketokonatsolin), rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaronin) tai beetasalpaajien (kuten atenololin tai timololin) samanaikainen käyttö voi suurentaa rytmihäiriöriskiä (ks. kohta 4.4).

Markkinoilletulon jälkeen on saatu ilmoituksia potilaista, joille kehittyi serotoniinioireyhtymä (mm. psyykkisen tilan muutokset, autonominen epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet), kun ondansetronia on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) kanssa). (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, rifampisiini), on ondansetronin puhdistuma oraalisisä annostuksessa lisääntynyt ja ondansetronin pitoisuus veressä laskenut.

Tramadoli: Suppeat tutkimukset ovat osoittaneet, että ondansetroni voi heikentää tramadolnin analgeettista vaikutusta.

4.6 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. (ks. kappale 5.3) Tämän vuoksi imettämistä ei suositella ondansetronia saaville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ondansetron Hameln 2 mg/ml injektionesteellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten yleisyys:

Hyvin yleinen: $\geq 1/10$;

Yleinen: $\geq 1/100$ - $< 1/10$;

Melko harvinainen: $\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$;

Harvinainen: $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$;

Hyvin harvinainen: $< 1/10\ 000$

Tuntematon: ei voida määrittää käytettävissä olevan tiedon perusteella

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Välittömät yliherkkyysoireet, joissakin tapauksissa vakavia, mukaan lukien anafylaksia. Anafylaksia saattaa johtaa kuolemaan. Yliherkkyysoireitä on todettu myös potilailla, jotka olivat herkkiä muille selektiivisille 5-HT₃-antagonisteille.

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky

Harvinaiset: Tahattomia liikehäiriöitä muistuttavia oireita, kuten ekstrapyramidaalioireita, esim. okylogyyrisiä kriisejä/dystonisia reaktioita ja dyskinesiaa ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia ja kohtauksia (esim. epileptisiä kouristuksia) on harvoin raportoitu, vaikka näiden vaikutusten ei voida katsoa johtuvan mistään tunnetusta farmakologisesta mekanismista, joka perustuisi ondansetronin vaikutukseen.

Harvinainen: Huimaus nopean laskimonsisäisen annon aikana.

Hyvin harvinainen: Depressio

Silmät

Harvinainen: Ohimenevät näköhäiriöt (esim. sumentunut näkö) nopean laskimonsisäisen annostuksen aikana.

Hyvin harvinainen: Joissain tapauksissa on raportoitu ohimenevää sokeutta potilailla, jotka ovat saaneet solunsalpaajahoitoa, mukaan luettuna sisplatiini. Useimmissa raportoiduissa tapauksissa tilanne oli ohi 20 minuutin sisällä. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.

Sydän

Melko harvinainen: Rintakipu, johon saattaa liittyä ST-tason laskua, rytmihäiriöt ja bradykardia. Yksittäisissä tapauksissa voivat rintakipu ja sydämen rytmihäiriöt johtaa kuolemaan.

Harvinainen: EKG:n tilapäisiä muutoksia, QT-ajan pitenemistä, (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia)

Tuntematon: Sydänlihasiskemia (ks. kohta 4.4)

Verisuonisto

Yleinen: Punoitus ja kuumotus.

Melko harvinainen: Hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Nikotus.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ondansetronin tiedetään hidastavan suolensisällön kulkua paksusuoleessa ja aiheuttavan joillakin potilailla ummetusta.

Maksa ja sappi

Melko harvinainen: Yksittäisiä oireettomia maksan entsyymiarvojen nousuja on silloin tällöin todettu potilailla, jotka saavat solunsalpaajahoitoa sisplatiinilla.

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen: Yksittäisiä yliherkkyysoireita injektio kohdassa (esim. ihottumaa, urtikariaa, kutinaa) saattaa esiintyä. Joskus ne leviävät pitkin laskimoa, johon lääke on annosteltu.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Paikallinen reaktio injektio paikassa.

Pediatriset potilaat

Lapsilla ja nuorilla haittatapahtumaprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Tiedot ondansetronin yliannostuksesta ovat vähäiset, mutta muutama potilas on saanut yliannostuksen. Useimmissa tapauksissa oireet olivat samanlaisia kuin ne, joita on raportoitu suositeltuja annoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8) Raportoituja oireita olivat näköhäiriöt, vakava ummetus, hypotensio ja vasovagaalikohtaus, johon liittyi toisen asteen ohimenevä AV-katkos. Kaikissa tapauksissa tapahtumat olivat ohimeneviä. Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti. EKG-seuranta suositellaan yliannostustapauksissa.

Ondansetronille ei ole spesifistä antidootia. Sen vuoksi tapauksissa, joissa epäillään ondansetronin yliannostusta, potilaille tulisi antaa sopivaa oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa. Oksetusjuuren käyttöä ondansetronin yliannostuksen hoidossa ei suositella, koska sille tuskin saadaan vastetta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen johdosta. Oksetusjuuren käyttöä ondansetronin yliannostuksen hoidossa ei suositella, koska sille tuskin saadaan vastetta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen johdosta.

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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniini(5HT₃)antagonistit.
ATC-koodi A04AA01

Ondansetroni on tehokas, hyvin selektiivinen 5-HT₃-reseptorin antagonisti.

Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa. Solunsalpaajat ja sädehoito voivat aiheuttaa 5HT:n vapautumista ohutsuolessa, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosäikeitä 5HT3-reseptorin välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen. Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5HT:n vapautumista area postremassa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla, ja tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin välityksellä. Ondansetronin vaikutus solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa todennäköisesti perustuu 5HT3-reseptoriantagonismille sekä perifeerisissä että sentraalisissa neuroneissa. Vaikutustapaa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa ei tunneta, mutta se saattaa olla osittain vastaava solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa. Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuutta. Ondansetronin merkitystä opiaattien aiheuttamassa oksentelussa ei ole selvitetty.

QT-ajan pidentyminen

Ondansetronin vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja positiivisesti kontrolloidussa (moksifloksasiini) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 58 terveellä aikuisella miehellä ja naisella. Ondansetronia annettiin 8 mg ja 32 mg 15 minuutin kuluessa infuusiona laskimoon. Suurimmalla tutkitulla 32 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 (21,5) millisekuntia. Pienimmällä tutkitulla 8 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen oli 5,8 (7,8) millisekuntia lähtötasokorjauksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa ei todettu yli 480 millisekunnin QTc-aikoja, eikä yli 60 millisekunnin QTc-ajan pitenemisiä. PR:n tai QRS:n kestossa ei havaittu merkittäviä muutoksia

Pediatriset potilaat:

Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin tehokkuutta syöpähoitona käytetyn solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun yhteydessä arvioitiin kaksoissokkokokeessa 415 iältään 1–18-vuotiaan potilaan satunnaistetussa tutkimuksessa (S3AB3006). Potilaille annettiin solunsalpaajahoidon yhteydessä ondansetronia joko 5mg/m² laskimonsisäisesti + 4 mg suun kautta 8-12 tunnin kuluessa tai 0,45 mg/kg laskimonsisäisesti + lumelääke 8-12 tunnin kuluessa. Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat ondansetronia siirappina kahdesti päivässä kolmen päivän ajan. Päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan, oksentelua ei esiintynyt lainkaan ensimmäisessä ryhmässä 49 prosentilla (5mg/m² laskimonsisäisesti + 4 mg suun kautta) ja toisessa 41 prosentilla (0,45 mg/kg laskimonsisäisesti + lumelääke suun kautta). Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat ondansetronia siirappina kahdesti päivässä kolmen päivän ajan.

438 iältään 1–17-vuotiaalla potilaalla suoritettu lumekontrolloitu kaksoissokkokoe (S3AB4003) osoitti, että pahoinvointia ei esiintynyt päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan:

- 73 prosentilla potilaista, joille annettiin ondansetronia laskimonsisäisesti 5 mg/m²:n annoksena sekä 2-4 mg deksametasonia suun kautta
- 71 prosentilla potilaista, joille annettiin ondansetronia lääkesiirappina 8 mg:n annoksena sekä 2-4 mg deksametasonia suun kautta niinä päivinä, joina potilas sai solunsalpaajahoidoa.

Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia lääkesiirappina kahdesti päivässä kahden päivän ajan.

Ondansetronin tehokkuutta lapsilla tutkittiin 75 6-48 kuukauden ikäisellä lapsella avoimessa, ei-vertailevassa yksittäistutkimuksessa (S3A40320). Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n suuruista annosta ondansetronia laskimonsisäisesti, ensimmäisen 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista ja seuraavat neljän ja kahdeksan tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen.

Pahoinvoinnin oireet pysyivät täydellisesti poissa 56 prosentilla potilaista.

Toinen avoin, ei-vertaileva yksittäistutkimus (S3A239) tutki ondansetronihoidon tehokkuutta, kun sitä annetaan 0,15 mg/kg:n annoksena laskimonsisäisesti ja sen jälkeen kaksi 4 mg:n annosta suun kautta

alle 12-vuotiaille lapsille ja kaksi 8 mg:n annosta yli 12-vuotiaille lapsille (yhteensä 28 lasta). Pahoinvoinnin oireet pysyivät täydellisesti poissa 42 prosentilla potilaista.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

Kerta-annoksena annettavan ondansetronin tehokkuutta postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin 670 1-24 kuukauden ikäisellä lapsella (ikä tutkimuksen jälkeen ≥ 44 viikkoa, paino ≥ 3 kg) satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkokeeessä. Tutkimukseen osallistuneille tehtiin elekttiivinen leikkaus yleisanestesiassa ja heidän fyysinen kuntonsa oli ASA-luokituksen mukaan \leq III. Ondansetroni annettiin 0,1 mg/kg:n kerta-annoksena viiden minuutin kuluessa anestesian induktiosta. 24 tunnin tarkkailujakson aikana oksentelukohtauksen saaneiden potilaiden osuus oli suurempi lumelääkettä saaneiden potilaiden kuin ondansetronia saaneiden potilaiden keskuudessa (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Yleisanestesiassa olevilla 1469, iältään 2–12-vuotiailla lapsipotilailla (pojilla ja tytöillä) suoritettiin neljä lumekontrolloitua kaksoissokkokeetta. Potilaille annettiin satunnaisesti joko yksi annos ondansetronia laskimonsisäisesti (0,1 mg/kg 40 kg tai vähemmän painaville potilaille ja 4 mg yli 40 kg painaville potilaille; potilaiden määrä = 735) tai lumelääkettä (potilaiden lukumäärä = 734). Lääkettä annettiin vähintään 30 sekunnin ajan välittömästi anestesian induktiota ennen tai sen jälkeen. Ondansetroni ehkäisi pahoinvointia ja oksentelua huomattavasti lumelääkettä tehokkaammin.

Taulukko 3: Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito lapsipotilailla hoitovaste 24 tunnin aikana

Tutkimus	Lopputulos	Ondansetroni %	Lumelääke %	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 pahoinvointikohtauksia, ei varalääkkeen tarvetta eikä tutkimuksesta vetäytymistä

5.2 Farmakokinetiikka

Toistuvasti annosteltuna ondansetronin farmakokinetiikka ei muutu. Plasmapitoisuuden ja antiemeettisen vaikutuksen välillä ei ole todettu suoraa yhteyttä.

Imeytyminen

Oraalisen annostelun jälkeen ondansetroni imeytyy passiivisesti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta ja käy läpi ensikierron metabolian (biologinen hyötyosuus on noin 60 %). Huippupitoisuudet plasmassa (n. 30 ng/ml) saavutetaan n. 1,5 tuntia 8 mg:n annoksen jälkeen. Yli 8 mg:n annoksilla ondansetronin systeeminen altistus suurenee suhteellisesti enemmän kuin annos. Tämä voi viitata ensikierron metabolian heikkenemiseen suurilla oraalisisillä annoksilla. Oraalisen annostelun jälkeen ruoka lisää hieman biologista hyötyosuutta, mutta antasidit eivät vaikuta siihen.

Laskimoon yli 5 minuutin kestoisena infuusiona annetun 4 mg:n ondansetroniannoksen jälkeen plasman huippupitoisuus on noin 65 ng/ml. Kun ondansetronia annetaan lihakseen, plasman huippupitoisuus on noin 25 ng/ml ja se saavutetaan 10 minuutin kuluessa injektiosta.

Jakaantuminen

Ondansetronin jakaantuminen on samanlainen sekä suun kautta, lihakseen (IM) ja laskimoon (IV) tapahtuneen annostelun jälkeen jolloin vakaan tilan jakaantumistilavuus on n. 140 l. Sekä lihakseen että laskimoon annettuna ondansetronin systeeminen altistus on ekvivalentti. Ondansetroni ei sitoudu voimakkaasti proteiineihin (70-76%).

Metabolia

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

Erittyminen

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

Erityisryhmät

Lapset ja nuoret (yhden kuukauden ikäisistä 17-vuotiaisiin)

Leikkaukseen menevillä, 1 - 4 kuukauden ikäisillä lapsipotilailla (lukumäärä=19) puhdistuma (painon merkitys huomioitu) oli 30 % hitaampi kuin 5 - 24 kuukauden ikäisillä lapsipotilailla (lukumäärä=22), mutta verrattavissa iältään 3 - 12-vuotiailla potilailla mitattuun puhdistumaan. Puoliintumisaika 1 - 4 kuukauden ikäisillä potilailla oli keskimäärin 6,7 tuntia, 5 - 24 kuukauden ikäisillä ja 3 - 12-vuotiailla 2,9 tuntia. Erot ondansetronin farmakokineettisissä muuttujissa 1 - 4 kuukauden ikäisillä lapsipotilailla selittyvät osaltaan vastasyntyneiden ja pikkulasten kehon suuremmalla prosentuaalisella vesimäärällä ja suuremmalla vesiliukoisten lääkkeiden kuten ondansetronin jakautumistilavuudella.

Iältään 3 - 12-vuotiailla lapsipotilailla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus yleisanestesiassa, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot pienivät suhteessa aikuisilla saatuihin arvoihin. Molemmat muuttujat kasvoivat lineaarisessa suhteessa painoon ja ikään nähden aina kahteentoista ikävuoteen asti, jolloin arvot olivat lähellä nuorilla aikuisilla mitattuja arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus normalisoitiin kehon painon suhteen, näiden muuttujien arvot olivat samansuuntaiset eri ikäryhmien potilailla. Painoon perustuvan annostelun käyttö kompensoi ikäsidonnoisia muutoksia ja normalisoi tehokkaasti lapsipotilaiden systeemistä altistusta.

Populaatiofarmakokineettiset parametrit kerättiin 1–48 kuukauden ikäisiltä lapsilta, joille oli annettu, joka neljäs tunti, kolme laskimonsisäistä 0,15 mg/kg-suuruista ondansetroniannosta. Näiden tulosten perusteella kyseiset annokset johtaisivat vastaavaan systeemiseen altistukseen (AUC) kuin mitä vastaavia annoksia saaneilla, 5–24 kuukauden ikäisillä leikkauspotilailla, 4-18-vuotiailla syöpää sairastavilla lapsilla ja 3–12-vuotiailla pediatriisilla leikkauspotilailla on havaittu.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 428 potilaalla (syöpäpotilaita, kirurgisia potilaita ja terveitä vapaaehtoisia), iältään 1 kuukaudesta 44 vuoteen, sen jälkeen, kun heille oli annettu ondansetronia laskimonsisäisesti. Analyysin perusteella ondansetronin systeeminen altistus (AUC) ondansetronia suun kautta tai laskimonsisäisesti saaneilla lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla havaittuun altistukseen, lukuun ottamatta 1-4 kuukauden ikäisiä vauvoja. Jakautumistilavuus suhteutettiin ikään ja se oli pienempi aikuisilla kuin vauvoilla, pikkulapsilla ja lapsilla. Puhdistuma suhteutettiin painoon, mutta ei ikään, lukuun ottamatta 1-4 kuukauden ikäisiä vauvoja. On vaikea sanoa, vaikuttiko myös ikä puhdistumaa pienentävästi 1-4 kuukauden ikäisillä vauvoilla vai johtuiko puhdistumassa havaittu hajonta yksinkertaisesti tutkittavien pienestä lukumäärästä tässä ikäryhmässä. Koska alle 6 kuukauden ikäiset potilaat saavat vain yhden annoksen postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon, pienentynyt puhdistuma ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävä.

Vanhukset

Terveillä iäkkäillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu lievää ikään liittyvää oraalisien hyötyosuuden (65 %) ja puoliintumisaajan (5 tuntia) kasvua.

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinin puhdistuma 15-60 ml/min), sekä systeeminen puhdistuma että jakautumistilavuus pienenevät, kun ondansetronia annettiin

laskimonsisäisesti (IV), johtaen lievään, mutta kliinisesti merkityksettömään eliminaation puoliintumisaajan pidentymiseen (5.4 t). Vakavista munuaishäiriöistä kärsivillä potilailla, jotka tarvitsivat säännöllistä hemodialyysia (tutkimus dialyysien välillä) farmakokineettiset arvot pysyivät oleellisesti muuttumattomina, kun ondansetronia annettiin laskimonsisäisesti.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt:

Annettaessa ondansetronia suun kautta, laskimoon tai lihakseen heikkenee ondansetronin systeeminen puhdistuma huomattavasti vakavista maksahäiriöistä kärsivillä potilailla, eliminaation puoliintumisaajan pidentyessä (15-32 tuntiin) ja oraalisen hyötyosuuden lähestyessä 100 prosenttia, johtuen heikentyneestä presysteemisestä metaboliasta.

Sukupuolierot

Ondansetronin farmakokineetiikassa todettiin sukupuoleen liittyviä eroja, mikä ilmeni siten, että naisilla imeytyminen oli suun kautta otetun annoksen jälkeen nopeampaa ja tehokkaampaa. Systeeminen puhdistuma oli vähäisempää ja jakautumistilavuus (painoon suhteutettu) pienempi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot eivät osoita erityistä vaaraa ihmiselle tavanomaisten turvallisuutta, farmakologiaa, toistettujen annosten toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta selvittäneiden tutkimusten perusteella.

Ondansetroni ja sen metaboliitit kertyvät rotan maitoon, maito/plasmasuhteen ollessa 5.2.

Kloonatuilla ihmisen sydämen ionikanavilla tehdyssä tutkimuksessa on havaittu, että ondansetroni kykenee vaikuttamaan sydämen repolarisaatiovaiheeseen estämällä HERG kaliumkanavia. Tuloksen kliininen merkitys on vielä epävarma.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomana:
3 vuotta

Injektio:
Käytettävä välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen.

Infuusio:
Käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 25°C:n lämpötilassa kohdassa 6.6. mainittujen liuosten kanssa.

Mikrobiologisesti kannalta tuote on syytä käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla ja eikä liuosta normaalisti pidä

säilyttää yli 24 tuntia +2 °C - +8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennetut liuokset on säilytettävä valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Tyyppi 1 Kirkas lasiampulli

2 ml:

Pakkauskoot: 5 tai 10 ampullia/pakkaus

4 ml:

Pakkauskoot: 5 tai 10 ampullia/pakkaus.

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos tulee tarkistaa silmämääräisesti ennen käyttöä (myös laimentamisen jälkeen). Jos liuos ei ole kirkas ja väritön tai se sisältää partikkeleita, älä käytä lääkettä.

Ylijäävä sisältö ja jätteet tulee hävittää paikallisia määräyksiä noudattaen.

Ondansetron 2 mg/ml voidaan laimentaa seuraavilla infuusionesteillä kohdassa 4.2 mainituille loppupitoisuuksille:

Natriumkloridiliuos 9 mg/ml (0,9 %w/v)

glukoosiliuos 50 mg/ml (5 % w/v)

mannitoliliuos 100 mg/ml (10 % w/v)

Ringerin laktaattiliuos

Laimennetut liuokset tulee säilyttää valolta suojattuna.

Huomio:

Injektionestettä ei saa steriloida autoklaavissa!

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23138

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05 Elokuu 2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07 Kesäkuu 2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Hameln 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller:

Ondansetronhydrokloridhydrat motsvarande 2 mg ondansetron.

1 ampull med 2 ml innehåller 4 mg ondansetron.

1 ampull med 4 ml innehåller 8 mg ondansetron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ondansetron är indicerat för profylax och behandling av illamående och kräkningar orsakade av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling samt för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrisk population

Ondansetron är indicerat för behandling av illamående och kräkning orsakade av kemoterapi (CINV) hos barn ≥ 6 månader, och för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar PONV i barn ≥ 1 månad.

4.2 Dosering och administreringsätt

För intravenös injektion eller för intravenös infusion efter utspädning.

För anvisningar gällande utspädning före administrering, se avsnitt 6.6.

Förskrivare som avser att använda ondansetron för prevention av fördröjt eller ihållande illamående och kräkningar i samband med kemoterapi och strålbehandling hos vuxna, ungdomar eller barn bör beakta gällande praxis och tillhöriga riktlinjer.

Illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi eller strålbehandling

Vuxna

Den emetogena potentialen av cancerbehandlingen varierar beroende på dosering och kombinationer av kemoterapeutika och strålbehandling. Dosintervallet för ondansetron injektions-/infusionsvätska, lösning är 8-32 mg per dag och lämplig dos väljs enligt anvisningarna nedan.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling

Till patienter som får emetogen kemoterapi eller strålbehandling kan ondansetron ges intravenöst eller via andra administreringsätt. Denna produkt är dock avsedd endast för intravenös användning.

Den rekommenderade intravenösa dosen av ondansetron är 8 mg som en långsam injektion (minst 30 sekunder) eller som kortvarig infusion under 15 minuter, omedelbart före behandling, efterföljt av behandling med andra administreringsätt än intravenös administrering.

Behandling med andra beredningsformer än intravenösa sådana rekommenderas för att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna.

Högemetogen kemoterapi

Till de patienter som får högemetogen kemoterapi, t.ex. högdos cisplatin, kan ondansetron ges intravenöst eller via andra administreringsätt. Denna produkt är dock avsedd endast för intravenös användning.

Ondansetron har visat sig vara lika effektivt i alla följande intravenösa doseringsregimer under kemoterapins första 24 timmar:

- En engångsdos på 8 mg som långsam intravenös injektion under (minst 30 sekunder) omedelbart före kemoterapi
- En dos på 8 mg som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller som kortvarig intravenös infusion under 15 minuter omedelbart före kemoterapi, följt av ytterligare två intravenösa doser på 8 mg med två till fyra timmars mellanrum eller av en kontinuerlig infusion på 1 mg/timme i upp till 24 timmar.
- En intravenös maximal startdos på 16 mg utspädd i 50-100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller annan kompatibel infusionsvätska (se kompatibilitet med andra infusionsvätskor under avsnitt 6.6) infunderad under minst 15 minuter omedelbart före kemoterapi. Startdos kan följas av ytterligare två intravenösa doser på 8 mg (under minst 30 sekunder) med fyra timmars mellanrum. En singeldos på mer än 16 mg får inte ges på grund av ökad risk för dosberoende QT-förlängning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Valet av dosregim ska bestämmas utifrån hur pass kraftig kemoterapins emetogena effekt är.

Effekten av ondansetron vid högemetogen kemoterapi kan förstärkas genom en kompletterande intravenös engångsdos av 20 mg dexametasonnatriumfosfat före kemoterapi.

För att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna ska behandling med ondansetron fortsätta med andra, icke-intravenösa läkemedelsformer efter genomförd kemoterapi.

Pediatrik population

CINV hos barn \geq 6 månader samt ungdomar:

Dosering för CINV kan beräknas baserat på kroppsyta (BSA) eller vikt, se nedan. Viktbaserad dosering leder till högre totala dygnsdoser jämfört med dosering baserade på kroppsytan. (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ondansetron injektionsvätska, lösning skall spädas i en 5 % glukos- eller 0,9 % koksalts- eller annan jämförbar infusionslösning (se avsnitt 6.6) och ges som intravenös infusion under minst 15 minuter. Det saknas data från kontrollerade kliniska prövningar på användning av ondansetron i förebyggande syfte av fördröjd eller ihållande CINV. Det saknas data från kontrollerade kliniska prövningar på användning av ondansetron för strålningsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

Dosering baserad på kroppsytan:

Ondansetron ska administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös enkeldos på 5 mg/m².

Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg.

Peroral dosering kan påbörjas tolv timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (Tabell 1).

Den totala dygnsdosen får inte överskrida vuxendosering om 32 mg.

Tabell 1: Dosering baserad på kroppsyta vid kemoterapi – barn \geq 6 månader och ungdomar

Kroppsyta	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg oral lösning efter 12 timmar	2 mg oral lösning var 12:e timme
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg oral lösning eller tablett efter 12 timmar	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg.

b Den totala dygnsdosen får inte överskrida vuxendosen om 32 mg

Dosering efter kroppsvikt:

Viktbaserad dosering leder till högre totala dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytan (se avsnitt 4.4. och 5.1).

Ondansetron skall administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös enkeldos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg. Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4-timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överskrida vuxendosen på 32 mg.

Peroral dosering kan påbörjas tolv timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (Tabell 2).

Tabell 2: Dosering baserad på vikt vid kemoterapi – barn ≥6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	2 mg oral lösning var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg.

b Den totala dygnsdosen får inte överskrida vuxendoseringen om 32 mg

Äldre

För patienter mellan 65 och 74 års ålder kan doseringen för vuxna följas. Alla intravenösa doser ska spädas med 50-100 ml koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas över 15 minuter.

För patienter 75 år och äldre ska den initiala intravenösa dosen inte överstiga 8 mg. Alla intravenösa doser ska spädas med 50-100 ml koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas över 15 minuter. Den initiala dosen på 8 mg kan följas av två ytterligare doser på 8 mg infunderade över 15 minuter och givna med minst 4 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

Se också ”Särskilda patientgrupper”.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Prevention av PONV

Vuxna: För prevention av PONV kan ondansetron ges som intravenös injektion eller via andra administreringsätt.

Vid induktion av anestesi kan ondansetron administreras som en engångsdos på 4 mg som långsam intravenös injektion.

Behandling av befintlig PONV

För behandling av befintlig PONV rekommenderas en engångsdos på 4 mg ondansetron som långsam intravenös injektion.

Pediatrisk population

PONV hos barn ≥ 1 månad och ungdomar:

För prevention av PONV hos pediatrika patienter som ska genomgå kirurgi under allmän anestesi ska en enkeldos ondansetron ges som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg, antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.

För behandling av PONV hos pediatrika patienter efter kirurgi under allmän anestesi, ska en enkeldos ondansetron ges som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i en dos om 0,1mg/kg upp till max 4mg.

Det saknas data på användning av ondansetron vid behandling av PONV hos barn under 2 år.

För behandling av befintlig PONV hos pediatrika patienter kan ondansetron ges som långsam intravenös injektion med en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

Äldre

Det finns endast begränsade data gällande användning av ondansetron för prevention och behandling av PONV hos äldre. Ondansetron tolereras dock väl av patienter över 65 år som får kemoterapi.

Se också ”Särskilda patientgrupper”.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av daglig dos, dosintervall eller administreringsätt är nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance för ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion. Den totala dygnsdosen ska inte överskrida 8 mg hos dessa patienter.

Patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisokin

Eliminationens halveringstid för ondansetron förändras inte hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen kommer upprepad dosering till dessa patienter inte att ge en läkemedelsexponering som skiljer sig från den övriga populationen. Ingen justering av daglig dos eller dosintervall är därför nödvändig.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot andra selektiva 5-HT₃-receptorantagonister (t.ex. granisetron, dolasetron) eller mot något av hjälpämnen listat i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-receptorantagonister.

Respiratoriska reaktioner ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma dem som förstadiet till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt (se avsnitt 5.1). Dessutom har fall av Torsade de Pointes rapporterats efter marknadsföring hos patienter som använder ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör administreras med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla ett förlängt QTc, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Fall av myokardischemi har rapporterats hos patienter som behandlats med ondansetron. Hos vissa patienter, särskilt vid intravenös administrering, uppträdde symtom omedelbart efter administrering av ondansetron. Patienterna bör uppmärksammas på tecken och symtom på myokardischemi.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetronadministration.

Det har förekommit rapporter efter marknadsintroduktion som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad rekommenderas att patienten observeras.

Det är känt att ondansetron förlänger tiden för tjocktarmspassage. Därför ska patienter med tecken på subakut tarmobstruktion monitoreras efter administrering.

I sällsynta fall har övergående EKG-förändringar inklusive förlängning av QT-intervallet rapporterats hos patienter som använt Zofran. Efter marknadsintroduktion har fall av Torsade de Pointes rapporterats hos patienter som använt Zofran. Hos patienter som har eller skulle kunna utveckla förlängning av QTc-intervallet ska Zofran användas med försiktighet. Dessa tillstånd inkluderar elektrolytrubbningar, medfött långt QT-syndrom eller användning av andra läkemedel som orsakar QT-förlängning. Därför bör försiktighet iakttas hos patienter med hjärtrytm- eller ledningsstörningar i hjärtat, hos patienter som behandlas med antiarytmika eller betablockerare läkemedel och patienter med betydande obalans av elektrolyter.

Hos patienter med adenotonsillär kirurgi kan ondansetron, givet för att förebygga illamående och kräkningar, maskera dold blödning. Därför ska dessa patienter övervakas noga efter administrering av ondansetron.

Pediatrik population

Pediatrika patienter som får ondansetron tillsammans med hepatotoxisk kemoterapi skall övervakas noggrant för nedsatt leverfunktion.

CINV

Om dosen beräknas som mg/kg och ges vid tre tillfällen med 4-timmars intervall, kommer den totala dygnsdosen bli högre än om en enkeldos om 5 mg/m² ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av effekten mellan dessa två olika doseringsregimer har inte undersökts i kliniska studier. Cross-trial studier tyder på samma effekt för båda regimer (avsnitt 5.1).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekterna av ondansetron på andra läkemedel

Det finns inga belegg för att ondansetron varken skulle inducera eller hämma metabolismen av andra sådana läkemedel som ofta administreras samtidigt. Specifika studier har visat att ondansetron inte interagerar med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, morfin, lidokain propofol eller tiopental.

Effekterna av andra läkemedel på ondansetron

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P450-enzym: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Eftersom så pass många enzym förmår metabolisera ondansetron, kompenseras vanligen enzymhämmning eller minskad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetiskt betingad CYP2D6-brist) av andra enzymer. Detta resulterar därför endast i en liten eller obetydlig förändring i clearance för ondansetron eller i dosbehovet.

Försiktighet bör vidtas när ondansetron ges samtidigt med läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4). Användning av ondansetron med QT-förlängande läkemedel kan resultera i ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner t.ex. doxorubicin, daunorubicin eller trastuzumab), antibiotika (t.ex. erytromycin eller ketokonazol), antiarytmika (t.ex. amiodaron) och betablockerare (t.ex. atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmier. (Se avsnitt 4.4).

Det har förekommit rapporter efter lansering som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inkluderande SSRI och SNRI läkemedel). (Se avsnitt 4.4)

*Apomorf*n: Baserat på rapporter om kraftig hypotension och medvetslöshet när ondansetron administrerades med apomorfhydroklorid är samtidig användning med apomorf kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin: Patienter som behandlats med starka inducerare av CYP3A4 (d.v.s. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) uppvisade ökat oralt clearance av ondansetron med minskade plasmakoncentrationer som följd.

Tramadol: Data från mindre studier indikerar att ondansetron kan reducera den analgetiska effekten av tramadol.

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka läpp- och/eller gomspalt vid administrering under graviditetens första trimester.

I en kohortstudie omfattande 1,8 miljoner graviditeter förknippades användning av ondansetron under den första trimestern med en ökad risk för läpp- och/eller gomspalt (3 ytterligare fall per 10 000 behandlade kvinnor; justerad relativ risk, 1,24, (95 % CI 1,03–1,48)).

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet.

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Studier har visat att ondansetron passerar över i modersmjölken hos digivande djur (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas att mödrar som behandlas med ondansetron inte ska amma sina barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ondansetron har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande terminologi har använts för att beskriva frekvensen:

Mycket vanlig: $\geq 1/10$

Vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$
Mindre vanlig: $\geq 1/1000$ till $< 1/100$
Sällsynt: $\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$
Mycket sällsynt: $< 1/10\ 000$ och enstaka rapporter.
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Sällsynta: Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inklusive anafylaxi. Anafylaxin kan vara dödlig.

Överkänslighetsreaktioner har också observerats hos patienter som varit känsliga för andra selektiva 5-HT₃-antagonister.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Det finns rapporter som tyder på störningar med ofrivilliga rörelser såsom extrapyramidala reaktioner, t.ex. okulogyr kris/dystoni och dyskinesi utan definitiva tecken på bestående kliniska symtom och kramper (t.ex. epileptiska kramper) har observerats. Dock finns ingen farmakologisk mekanism hos ondasteron som skulle förklara dessa effekter.

Sällsynta: Yrsel vid snabb intravenös administrering.

Mycket sällsynta: Depression

Ögon

Sällsynta: Övergående synstörningar (t.ex. dimsyn) vid snabb intravenös administrering.

Mycket sällsynta: I enskilda fall har övergående blindhet rapporterats hos patienter som fått cisplatin som en del av kemoterapeutisk behandling. Hos de flesta av de rapporterade fallen försvann detta inom 20 minuter. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

Hjärtat

Mindre vanliga: Bröstmärta med eller utan ST-sänkning, hjärtarytmier och bradykardi. Bröstmärta och hjärtarytmier kan i enskilda fall vara dödliga.

Sällsynta: Övergående förändringar i elektrokardiogrammet, förlängning av QT-intervallet, (inklusive Torsade de Pointes)

Ingen känd frekvens: Myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: Upplevelse av flush och värmekänsla.

Mindre vanliga: Hypotension.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hicka.

Magtarmkanalen

Vanliga: Det är känt att ondasteron förlänger tiden för tjocktarmpassage och kan orsaka förstoppning hos en del patienter.

Lever och gallvägar

Vanliga: Asymtomatiska, förhöjda leverfunktionsvärden har observerats. Dessa reaktioner observerades ofta hos patienter som fick kemoterapibehandling med cisplatin.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Överkänslighetsreaktioner vid injektionsstället (t.ex. utslag, urtikaria, klåda) kan förekomma, och sprider sig ibland längs med venen där injektionen administrerats.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Lokala reaktioner vid injektionsstället.

Pediatrik population

Biverkningsprofilen för barn och ungdomar är jämförbar med den som observerats för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns endast begränsad erfarenhet om överdosering med ondansetron, men ett begränsat antal patienter har dock fått överdoser. I majoriteten av fallen var symtomen liknande dem som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderade doser (se avsnitt 4.8). Tecken på överdosering som rapporterats är visuella förändringar, svår förstoppning, hypotension och vasovagal episod med övergående AV-block II. Symtomen var övergående i alla dessa fall. Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG-övervakning rekommenderas i händelse av överdosering.

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron. Därför ska adekvat symptomatisk och stödjande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering. Användningen av ipecacuanha att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte, eftersom patienter sannolikt inte skulle svara på grund av ondansetrons antiemetiska effekt.

Pediatrik population

Pediatrika fall som överensstämmer med serotoninerg syndrom har rapporterats efter oavsiktlig peroral överdosering av ondansetron (skattat intag som överstiger 4 mg/kg) hos spädbarn och barn i åldern 12 månader till 2 år).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin(5HT₃)-antagonister

ATC-kod: A04AA01

Ondansetron är en potent och selektiv 5HT₃-receptoantagonist. Den specifika verkningsmekanismen för kontroll av illamående och kräkningar är inte känd. Kemoterapeutika och strålbehandling kan inducera frisättning av 5HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala, afferenta nerver via 5HT₃-receptorerna. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktivering av vagala, afferenta nerver kan också orsaka en frisättning av 5HT i area postrema, belägen på botten av den fjärde hjärnventrikeln, och detta kan också medverka till att framkalla illamående genom en central mekanism. Härmed kan effekten av ondansetron vid kontroll av illamående och kräkningar till följd av kemoterapi/strålbehandling sannolikt förklaras av 5HT₃-receptorantagonism i neuroner belägna i såväl det perifera som det centrala nervsystemet. Verkningsmekanismerna vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar är inte kända, men de kan vara desamma som vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.

Ondansetron förändrar inte koncentrationerna av prolaktin i plasma. Ondansetrons roll vid opioidinducerat illamående är inte klarlagd.

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossover-studie med aktiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska män och kvinnor. I studien administrerades ondansetron i doser om 8 mg och 32 mg som intravenös infusion under 15

minuter. Vid den högsta testade dosen på 32 mg, var den största genomsnittliga (övre gräns på 90% CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 19,6 (21,5) millisekunder. Vid den lägsta testade dosen på 8 mg var den största genomsnittliga (övre gräns på 90% CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) millisekunder. I studien registrerades inga QTcF-mätningar större än 480 millisekunder och ingen QTcF-förlängning var större än 60 millisekunder. Inga signifikanta förändringar sågs i uppmätt EKG-PR eller QRS intervall.

Pediatrik population

CINV

Effekten av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi vid behandling av cancer bedömdes i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar patienterna erhöll kemoterapi, fick de antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt efter 8-12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt efter 8-12 timmar. Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig behandlingskontroll av kräkningar på kemoterapins värsta dag uppnåddes till 49 % (5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt).

En dubbelblind randomiserad och placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldern 1 till 17 år visade fullständig behandlingskontroll av kräkningar på kemoterapins värsta dag hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m² samtidigt med 2-4 mg peroralt dexametason.
- 71 % av patienterna när ondansetron gavs som en oral suspension i en dos på 8 mg + 2-4 mg peroralt dexametason de dagar kemoterapi erhöles.

Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i 2 dagar.

Effekten av ondansetron undersöktes hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader i en öppen, icke-jämförande, singelarmstudie (S3A40320). Samtliga barn fick tre doser ondansetron 0,15 mg/kg intravenöst som gavs 30 minuter före påbörjad kemoterapi och sedan vid fyra och åtta timmar efter första dosen. Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 56 % av patienterna.

En annan öppen, icke-jämförande, singelarmstudie (S3A239) undersökte effektiviteten av en intravenös dos ondansetron på 0,15 mg/kg följt av två perorala doser ondansetron på 4 mg hos barn <12 år och 8 mg hos barn ≥12 år (totalt antal barn n= 28). Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 42 % av patienterna.

PONV

Effekten av en enkeldos ondansetron som prevention av postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos 670 barn i åldern 1 till 24 månader (ålder efter konception ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Patienterna som ingick i studien skulle genomgå elektiv kirurgi under allmän anestesi och hade en ASA status ≤ III. En enkeldos ondansetron på 0,1 mg/kg gavs inom fem minuter efter induktion av anestesi. Andelen patienter som fick minst en episod med kräkningar under utvärderingsperioden på 24-timmar (ITT) var större för patienter som hade fått placebo jämfört med de som hade fått ondansetron (28% vs. 11 %, p <0,0001).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier inkluderade 1469 manliga och kvinnliga patienter (i åldern 2 till 12 år) som genomgick allmän anestesi. Patienterna randomiserades till antingen intravenösa enkeldoser av ondansetron (0,1 mg/kg till barn som vägde 40 kg eller mindre och 4 mg till barn som vägde mer än 40 kg. antal patienter= 735) eller placebo (antal patienter= 734). Studieläkemedlet gavs under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter induktion av anestesi. Ondansetron var signifikant mera effektiv i prevention av illamående och kräkningar än placebo. Resultatet av dessa studier har sammanfattats i Tabell 3.

Tabell 3 Prevention och behandling av PONV hos barn – Behandlingsvar under en 24-timmarsperiod.

Studie	Endpoint	Ondansetron %	Placebo %	p-värde
S3A380	Fullständig respons	68	39	≤ 0,001
S3GT09	Fullständig respons	61	35	≤ 0,001
S3A381	Fullständig respons	53	17	≤ 0,001
S3GT11	inget illamående	64	51	0,004
S3GT11	Inga kräkningar	60	47	0,004

Fullständig respons = inga episoder med kräkningar, ingen akut insatt medicinering och ingen som lämnade studien.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron förblir oförändrade i samband med upprepad dosering. En direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte fastställts.

Absorption

Efter peroral administrering absorberas ondansetron passivt och fullständigt från magtarmkanalen och genomgår första passage metabolism (biotillgänglighet ca 60 %). Maximal plasmakoncentration på ca 30 ng/ml uppnås ca 1,5 timmar efter administrering av en dos på 8 mg.

Vid doser över 8 mg ökar den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen. Detta kan återspegla en reduktion av första passage metabolism vid högre perorala doser.

Biotillgängligheten efter peroral administrering ökar något vid samtidigt intag av föda, men den påverkas inte av antacida.

En intravenös infusion av 4 mg ondansetron given över 5 minuter resulterar i en maximal plasmakoncentration på ca 65 ng/ml. Efter intramuskulär administrering av ondansetron uppnås en maximal plasmakoncentration på ca 25 ng/ml inom 10 minuter efter injektionen.

Distribution

Dispositionen av ondansetronet efter såväl en peroral, intramuskulär (im) som intravenös (iv) administrering är likartad, med en distributionsvolym vid steady-state på ca 140 liter. Ekvivalent systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondansetron. Ondansetron uppvisar inte hög proteinbindning (70-76 %).

Metabolism

Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst genom hepatisk metabolism via ett flertal enzymssystem. Frånvaro av enzymet CYP2D6 (debrisokin-polymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron.

Utsöndring

Mindre än 5 % av absorberad dos utsöndras i oförändrad form i urinen. Den terminala halveringstiden är ca 3 timmar.

Särskilda patientgrupper

Barn och ungdomar (från 1 månad till 17 år)

Pediatrika patienter i åldern 1 till 4 månader (n=19) som genomgick kirurgi, uppvisade clearance i förhållande till kroppsvikt som var ungefär 30 % långsammare än hos patienter i åldern 5 till 24 månader (n=22) men jämförbar med patienter i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden i patientgruppen 1 till 4 månader var i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersgrupperna 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i de farmakokinetiska parametrarna i patientgruppen 1 till

4 månader kan delvis förklaras genom en större andel av total kroppsvätska i neonater och nyfödda och en större distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron.

För 21 barn i åldersgruppen 3 till 12 år som ingick i en klinisk prövning inför elektiv kirurgi under allmän anestesi, minskade både clearance och distributionsvolym för ondansetron jämfört med vuxna patienter. Båda parametrarna ökade linjärt med vikt och vid 12 års ålder närmade sig värdena de värden för unga vuxna patienter. Clearance och distributionsvolym i förhållande till kroppsvikt var ungefär lika i hela åldersgruppen. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade skillnader beträffande systemisk exponering.

Baserat på de populationsfarmakokinetiska parametrar som uppmätts då läkemedlet använts för behandling av patienter i åldern 1-48 månader, skulle tre intravenösa doser på 0,15 mg ondansetron/kg var fjärde timme resultera i en systemisk exponering (AUC) jämförbar med den som observerats hos barn i åldern 5-24 månader i samband med operation och tidigare studier hos patienter med cancer (i åldern 4-18 år) och patienter i samband med operation (i åldern 3-12 år) då liknande doser använts.

En populationsfarmakokinetisk analys genomfördes på 428 patienter (cancerpatienter, kirurgi patienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Denna analys visade att, systemisk exponering (AUC) av ondansetron efter oral eller IV dosering i barn och ungdomar var jämförbar med vuxna försöksobjekt, med undantag av nyfödda i åldern 1 till 4 månader. Volym associerades till åldern och var lägre i vuxna än i nyfödda och barn. Clearance associerades till vikt men inte till ålder med undantag av nyfödda i åldern 1 till 4 månader. Det är svårt att dra slutsatsen att det fanns en ytterligare minskning av clearance associerad till ålder nyfödda i åldern 1 till 4 månader, eller om det helt enkelt fanns en inherent variabilitet på grund av det låga antalet försöksobjekt i denna åldersgrupp. Eftersom patienter som är mindre än 6 månader endast får en engångsdos i PONV, är det inte troligt att en minskad clearance skulle vara kliniskt signifikant.

Äldre personer

Studier på äldre friska frivilliga har visat små åldersrelaterade ökning i både peroral biotillgänglighet (65 %) och halveringstid (5 timmar).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min), är både systemisk clearance och distributionsvolym reducerade efter intravenös administrering av ondansetron, vilket resulterar i en liten men kliniskt insignifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 h). En studie hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som var i behov av regelbunden hemodialys (undersökta mellan dialystillfällena), visade att ondansetrons farmakokinetik i stort sett var oförändrad efter intravenös administrering.

Nedsatt leverfunktion

Peroral, intravenös eller intramuskulär administrering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion ger markant reducerad systemisk clearance av ondansetron. eliminationshalveringstiden förlängs (15-32 h) och den perorala biotillgängligheten närmar sig 100 % p.g.a. nedsatt presystemisk metabolism.

Könsspecifika skillnader

Könsspecifika skillnader i dispositionen av ondansetron har observerats. Kvinnor har en högre absorptions hastighet och -grad efter en peroral dos och reducerat systemisk clearance och distributionsvolym (viktjusterad).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölken hos råttor, med en mjölk/plasma-ratio på 5,2:1.

En studie på klonade jonkanaler från humanhjärta visade att ondansetron potentiellt kan påverka hjärtats repolarisering genom blockad av hERG kaliumkanaler. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Vatten för injektionsväskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning:

3 år

Injektion:

Läkemedlet ska användas omedelbart efter att ampullen brutits.

Infusion:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 48 timmar vid 25 °C med de infusionslösningar som nämns under avsnitt 6.6.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden samt förvaringsvillkoren före användning, användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

De utspädda lösningarna ska förvaras i skydd mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspätt läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara glasampuller (Typ I)

2 ml:

Förpackningsstorlekar: Kartong innehållande 5 eller 10 ampuller.

4 ml:

Förpackningsstorlekar: Kartong innehållande 5 eller 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning (även efter utspädning). Endast klara lösningar som är fria från synliga partiklar ska användas.

Överblivet läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Ondansetron Hameln 2 mg/ml kan spädas med följande infusionslösningar till sådana koncentrationer av ondansetron som nämns i avsnitt 4.2:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning

Glukos 50 mg/ml (5 %) lösning

Mannitol 100 mg/ml (10 %) lösning

Ringers laktatlösning

De utspädda lösningarna ska förvaras i skydd mot ljus.

Observera:

Injektionsvätskan får inte steriliseras i en autoklav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23138

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05.08.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 07.06.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.08.2022