

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Accord 2 mg/ml injektio/infuusio-este, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektio-/infuusio-estettä, liuosta sisältää 2 mg ondansetronia (ondansetronihydrokloridihydraattina)

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

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusio-este, 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 rektaalaisesti 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 %) dekstroosiliuksella tai 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuksella tai muulla yhteensopivalla infuusionesteellä (ks. kohta 6.6) ja annettava vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon.

Kontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista saatavia tietoja ei ole saatavilla Ondansetron Accordin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman, myöhemmin esiintyvän tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja

oksentelun (CINV) ehkäisemiseksi. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatavia tietoja ei ole saatavilla Ondansetron Accordin käytöstä sädehoidon aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun lapsilla.

Annostus kehon pinta-alan mukaan:

Ondansetroni tulee annostella välittömästi ennen solunsalpaajahoitoa 5 mg/m^2 :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 ^{a,b}	Päivät 2–6 ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 i.v. sekä 2 mg siirappia 12 tunnin kuluttua	2 mg siirappia 12 tunnin välein
$\geq 0,6 \text{ m}^2 - \leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 i.v. sekä 4 mg siirappia 12 tunnin kuluttua	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 i.v. sekä 8 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin kuluttua	8 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

^a Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa .

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

Huom: Kaikkia lääkemuoja 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 $0,15 \text{ mg/kg:n}$ kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen kerta-annos ei saa olla 8 mg:aa suurempi.

Kaksi lisäannosta 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 ^(a,b)	Päivät 2–6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Korkeintaan kolme $0,15 \text{ mg/kg:n}$ annosta i.v. neljän tunnin välein.	2 mg siirappia 12 tunnin välein
$> 10 \text{ kg}$	Korkeintaan kolme $0,15 \text{ mg/kg:n}$ annosta i.v. neljän tunnin välein.	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

^a Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa .

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

Huom: Kaikkia lääkemuoja 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 infuusioina, 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-/debrisiiniaineenvaihdunta

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sparteiinin ja debrisiinin 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.

Pediatriset potilaat:

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu (PONV) 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.

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 hidas sparteiini-/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 välttämätöntä 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

Ondansetroni metaboloituu laajasti maksassa. Maksapuhdistuma vähenee ja puoliintumisaika pitenee maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska kokemusta tällaisista potilaista on vähän, hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Vuorokausiannosta on muutettava näillä potilailla (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyysreaktioita on raportoitu potilailla, joilla on esiintynyt yliherkkyyttä muille selektiivisille 5-HT₃-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 potilailla, 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 mielen tilan muutoksia, autonomisen hermoston häiriöitä ja neuromuskulaarisia

poikkeavuuksia) ondansetronin ja muiden serotoninerjistien lääkkeiden (mm. serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI)) samanaikaisen käytön jälkeen. Jos samanaikainen hoito ondansetronilla ja muilla serotoninerjisillä 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.

Sydänlihaskemian tapauksia on ilmoitettu ondansetronihoitoa saaneilla potilailla. Varsinkin laskimoon annon yhteydessä on joillakin potilailla esiintynyt oireita välittömästi ondansetronin annon jälkeen. Potilaita on varoitettava sydänlihaskemian merkeistä ja oireista.

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,24 mg natriumia per 2 ml:n ampulli (tai 14,48 mg per 4 ml:n ampulli), joka vastaa 0,36 % (tai 0,72 %) WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä 2 gramman enimmäissaannista aikuisille.

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/m²: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, tramadolin, furosemidin, propofolin tai 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 serotoninerjistien 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 oraaliossa annostuksessa lisääntynyt ja ondansetronin pitoisuus veressä laskenut.

Tramadoli:

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

Antasidit eivät vaikuta suun kautta annettavan ondansetronin imeytymiseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava ehkäisyä

Raskaus

Epidemiologisista tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella ondansetronin epäillään aiheuttavan orofasialisia 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 (ks. kohta 5.3). Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö ondansetroni ihmisen rintamaitoon. Kokeet osoittavat, että ondansetroni siirtyy imettävillä eläimillä maitoon. Tämän vuoksi imettämistä ei suositella ondansetronia saaville äideille.

Hedelmällisyys

Ondansetronin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ondansetronilla ei ole tai on vain vähän vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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 suosituilla vakioannoksilla.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: Välittömät yliherkkyysoireet, joskus vakavat, mukaan lukien anafylaksi*.
Tuntematon: ihottuma, kutina

*Ks. kohta 4.4.

Hermosto

Hyvin yleinen: Päänsärky.

Melko harvinainen: Kouristukset, liikehäiriöt (mukaan lukien ekstrapyramidaalireaktiot, esim. dystoniset reaktiot, okulogyriininen kriisi ja dyskinesia), joita on havaittu ilman lopullista näyttöä pysyvistä kliinisistä seuraamuksista

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.

Suurin osa ilmoitetuista sokeustapauksista parani 20 minuutissa. Useimmat potilaat olivat saaneet sisplatiinia sisältäviä solunsalpaajahoitoja. Jotkin ohimenevistä sokeustapauksista ilmoitettiin olevan peräisin aivokuoresta.

*Sydän**

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

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

Tuntematon: sydänlihaskemia (ks. kohta 4.4)

*Ks. kohta 4.4

Verisuonisto

Yleinen: Lämmön tunne tai punoitus.

Melko harvinainen: Hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: Hikka

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: Ummetus*

Harvinainen: ripuli ja vatsakipu *

*Ks. kohta 4.4

Maksa ja sappi

Melko harvinainen: Oireetonta maksa-arvojen nousua on todettu maksan toimintakokeissa*# .

*Ks. kohta 4.4

Näitä tapahtumia havaittiin yleisesti potilailla, jotka saivat solunsalpaajahoitoa sisplatiinilla.

Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin harvinainen: vaikeat rakkulaiset ihoreaktiot, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: Paikalliset i.v.-injektiopaikan reaktiot.
Tuntematon: edeema

Lapsilla ja nuorilla todetut haittavaikutukset

Haittavaikutusprofiilit lapsilla ja nuorilla ovat aikuisilla todettujen kaltaisia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen, Fimealle:

www-sivusto: 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-seurantaa 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 kliinisen 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: Serotoniiniantagonistit (5HT₃), ATC-koodi: A04AA01

Vaikutusmekanismi

Ondansetroni on voimakas ja erittäin selektiivinen 5-HT₃-reseptoriantagonisti.

Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa. Kemoterapia-aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-HT₃-reseptorin vapautumista ohutsuolessa, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosäikeitä 5-HT₃-reseptorin välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen. Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-HT₃-reseptorin 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 perustuu todennäköisesti 5-HT₃-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.

Tutkimukset ovat osoittaneet, ettei ondansetroni vaikuta psykomotoriseen toimintakykyyn eikä sillä ole sedatiivista vaikutusta.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuutta. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että ondansetronin muut lääke muodot, kuten peräpuikot, eivät ole yhtä tehokkaita sisplatiinin aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa kuin ondansetroni-injektio/tabletit.

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/m² 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/m² laskimoon ja 4 mg ondansetronia suun kautta) ja 41 %:lla potilaista (0,45 mg/kg laskimoon ja lumelääke suun kautta).

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/m² 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 kokonais esiintyvyydessä 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 kaksoissokkotutkimuksessa 670 lapsella iältään 1–24 kuukautta (hedelmöityksen jälkeinen ikä ≥ 44 viikkoa, paino ≥ 3 kg). Tutkimukseen otetuille potilaille oli tarkoitus tehdä elekttiivinen 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 yksi 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 pediatriisille potilaille, joiden paino oli korkeintaan 40 kg, 4 mg pediatriisille 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. Yhteenveto näistä tutkimuksista on esitetty taulukossa 3.

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

Tutkimus	Päätetapahtuma	Ondansetroni %	Lume %	p-arvo
S3A380	CR	68	39	≤ 0.001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0.001
S3A381	CR	53	17	≤ 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 Farmakokinetiikka

Ondansetronin farmakokinetiikka on muuttumaton toistuvien annostusten jälkeen.

a) Ondansetronin yleispiirteet

Imeytyminen

Suun kautta annettavan 8 mg:n jälkeen 30 mg/ml:n huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua. Yli 8 mg:n annosten yhteydessä altistuminen ondansetronille lisääntyy enemmän kuin suhteessa annokseen.

Keskimääräinen biologinen hyötyosuus terveillä vapaaehtoisilla miespuolisilla tutkimuspotilailla kerralla annettavan 8 mg:n tabletin jälkeen on noin 55–60 %.

Biologinen hyötyosuus ruoan kanssa nautittuna on 17 % suurempi. Tämä lisäys ei ole merkitsevä. Ondansetronin i.v.-annon jälkeinen systeeminen altistuminen on verrannollinen.

Jakautuminen

Plasman proteiinisitoutuminen on 70–76 %. Teoreettinen jakaantumistilavuus on 2.5 l/kg.

Biotransformaatio

Ondansetroni metaboloituu pääasiassa maksassa useiden eri sytokromi P450 -entsyymien avulla: CYP3A4, CYP1A2 ja CYP2D6. CYP2D6-entsyymin puuttuminen (2D6 'heikko metaboloija' -fenotyyppi) ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan.

Eliminaatio

Metaboliitit erittyvät ulosteeseen ja virtsaan. Alle 5 % ondansetronista erittyy muuttumattomana virtsaan. Ondansetronin terminaalinen puoliintumisaika suun kautta annostelun tai laskimoon annon jälkeen on suurin piirtein sama ja se on noin 3 tuntia. Ondansetronin farmakokinetiikka on pääosin lineaarista, ja siinä on vain pieniä poikkeamia akkumulaatiovaiheen aikana vakaaseen tilaan saakka.

b) Potilaiden yleispiirteet

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 kehon sisältämällä suuremmalla prosentuaalisella nestemäärällä 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.

Taulukko 4. Farmakokinetiikka pediatriisilla potilailla iältään 1 kk–18 vuotta

Tutkimus	Potilasväestö (i.v.-annos)	Ikä	N	AUC	CL	VD _{ss}	T _{1/2}
				(ng.u/ml)	(l/u/kg)	(l/kg)	(u)
				Geometrinen keskiarvo			Keskiarvo
S3A40319 ¹	Leikkaus (0,1 tai 0,2 mg/kg)	1–4 kuukautta	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Leikkaus (0,1 tai 0,2 mg/kg)	5–24 kuukautta	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319	Syöpä/leikkaus (0,15 mg/kg 4 tunnin välein)	1–48 kuukautta	115	257	0,582	3,65	4,9

Pop PK ^{2,3}	/0,1 tai 0,2 mg/kg)						
S3KG02 ⁴	Leikkaus (2 mg tai 4 mg)	3–12 vuotta	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Syöpä (0,15 mg/kg 4 tunnin välein)	4–18 vuotta	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Ondansetronin kerta-annos laskimoon: 0,1 tai 0,2 mg/kg

2 Populaatio PK malli: 64 % syöpäpotilaita ja 36 % leikkauspotilaita

3 Arvioitu väestö: AUC perustuu 0,15 mg/kg:n annokseen

4 Ondansetronin kerta-annos laskimoon: 2 mg (3–7 vuotta) tai 4 mg (8–12 vuotta).

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 epäjohtomukainen 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 merkittävien osin samaa luokkaa. Kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua, nuorten ja iäkkäiden syöpäpotilaiden hoidon turvallisuudessa tai tehossa ei kokonaisuudessaan todettu eroja.

Plasman ondansetronipitoisuuteen ja altistus-vasteeseen perustuvan tuoreen mallinnuksen mukaan vaikutus QTcF-arvoon on ennustettavasti suurempi ≥ 75-vuotiailla potilailla kuin nuorilla aikuisilla ondansetronin i.v.-injektion jälkeen. Iältään 65–75-vuotiaille ja yli 75-vuotiaille potilaille on erityiset annostusohjeet koskien ondansetronin injektio-annosta (ks. kohta 4.2). Suun kautta annettavan lääkeannoksen ja peräpuikon suhteen ei annostussuosituksia tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla puhdistuma on huomattavasti pienentynyt ja puoliintumisaikat pidentyneet (15–32 tuntia), ja oraalinen biologinen hyötösuhde lähentelee 100 %:ia heikentyneen presysteemisen aineenvaihdunnan takia.

Munuaisten vajaatoiminta

Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinin puhdistuma 31–60 ml/min) on sekä systeeminen puhdistuma että jakautumisvolyymi pienentynyt, mikä aiheuttaa pidemmän eliminaation puoliintumisaikan (6,5 tuntiin asti i.v.-annon jälkeen, ja 7,1 tuntiin asti suun kautta annostelun jälkeen). Tämä lisäys ei ole kliinisesti merkitsevä. Hemodialyysia saaville potilaille tehdyllä tutkimuksella (kreatiniinin puhdistuma < 15 ml/min) osoitettiin ondansetronin farmakokinetiikan olevan muuttumattoman (potilaat tutkittiin dialyysien välillä).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tiedot eivät osoittaneet erityistä vaaraa ihmisille.

Ondansetroni ja sen metaboliitit akkumuloituivat rotan maitoon, maito/plasma suhteen ollessa 5,2:1.

Alkion ja sikiön kehitystutkimuksissa rotilla ja kaniineilla sekä pre- ja postnataalisissa kehitystoksisuustutkimuksissa rotilla ei havaittu ondansetronin aiheuttamia merkittäviä vaikutuksia emoihin, jälkeläisten kehitykseen ja lisääntymiskykyyn. Käytetyt annokset olivat noin 6- ja 24-kertaisia ihmiselle suositeltuun oraaliseen enimmäisannokseen verrattuna kehon pinta-alan perusteella.

Kloonatuilla humaaneilla sydämen ionikanavilla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin ondansetronilla olevan kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina mahdollisuus vaikuttaa sydämen repolarisaatioon hERG-kaliumkanavia salpaamalla. Annoksesta riippuvaa QT-ajan pidentymistä havaittiin yksityiskohtaisessa QT-tutkimuksessa, joka tehtiin vapaaehtoisille koehenkilöille (ks. kohta 5.1).

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.

Infusioneste

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

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 hävittämiseksi (ja muut käsittelyohjeet)

Liuosta ei saa steriloida autoklaavissa.

Ondansetron Accordin 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)

Ondansetron Accordin säilyvyys laimentamisen jälkeen suositeltujen infuusionesteiden kanssa on osoitettu pitoisuuksilla 0,016 mg/ml ja 0,64 mg/ml.

Yhteensopivuustutkimukset on tehty käyttämällä polyvinyylidikloridi-infuusiopusseja ja polyvinyylidikloridista valmistettuja annosteluvälineitä, polyetyleenistä valmistettuja infuusiopusseja, tyyppin I lasista valmistettuja pulloja ja polypropyleenistä valmistettuja ruiskuja. Ondansetron Accordin laimennosten seuraavien infuusionesteiden kanssa on osoitettu säilyvän käyttämällä polyvinyylidikloridi-infuusiopusseja ja polyvinyylidikloridista 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: Ondansetron Accord voidaan antaa laskimonsisäisenä infuusiona käyttämällä natriumkloridi 0,9 % ja dekstroosi 5 % -injektionesteitä annoksella 1 mg/tunti, esim. infuusiopussista tai ruiskupumpusta. Seuraavia lääkkeitä voidaan antaa käyttämällä Ondansetron Accordin 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 injektionesteisiin 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 injektionesteisiin 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 injektionesteisiin 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

15.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Accord 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Varje ampull à 2 ml innehåller 4 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Varje ampull à 4 ml innehåller 8 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 3,62 mg natrium som natriumcitrat, natriumklorid och natriumhydroxid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi och strålbehandling. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrisk population:

Behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi hos barn i åldern ≥ 6 månader. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Illamående och kräkning i samband med kemoterapi och strålbehandling:

Vuxna: Cancerbehandlingens emetogena effekt varierar med doseringen och de kombinationer av kemoterapi och strålbehandling som används. För ondansetron ska administreringsvägen och dosen varieras inom intervallet 8 – 32 mg per dag, och väljas enligt nedanstående.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling:

Ondansetron kan antingen administreras rektalt, oralt (tablett eller mixtur), intravenöst eller intramuskulärt.

De flesta patienter som genomgår emetogen kemoterapi och strålbehandling bör ges ondansetron 8 mg som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller som intramuskulär injektion omedelbart före behandling, och därefter 8 mg oralt med tolv timmars mellanrum.

Oral eller rektal behandling med ondansetron bör pågå i upp till 5 dagar efter behandlingen, för att förebygga fördröjd och långvarig emes efter de första 24 timmarna.

Kraftigt emetogen kemoterapi: Patienter som behandlas med kraftigt emetogen kemoterapi, såsom cisplatin i hög dos, kan ges ondansetron antingen oralt, rektalt, intravenöst eller intramuskulärt. Följande doseringsscheman för ondansetron har visats ge jämförbar effekt under kemoterapins första 24 timmar:

- Engångsdos om 8 mg som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller intramuskulär injektion, omedelbart före kemoterapi.
- 8 mg som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller intramuskulära doser om 8 mg med två till fyra timmars mellanrum, alternativt konstant infusion om 1 mg/timme under upp till 24 timmar.
- En maximal intravenös startdos på 16 mg utspädd i 50-100 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionslösning (se avsnitt 6.6), infunderad under minst 15 minuter omedelbart före kemoterapi. Den initiala dosen ondansetron kan, med 4 timmars mellanrum, följas av ytterligare två intravenösa doser på 8 mg (under minst 30 sekunder) eller intramuskulära doser.
- Engångsdosen får inte överstiga 16 mg på grund av en dosberoende förhöjning av risken för förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Doseringsregim väljs utifrån graden av illamående hos patienten.

Vid kraftigt emetogen kemoterapi kan effekten av ondansetron förstärkas genom att ge en engångsdos dexametasonnatriumfosfat, 20 mg intravenöst före kemoterapin.

Oral eller rektal behandling med ondansetron bör pågå i upp till 5 dagar efter behandlingen för att förebygga fördröjd och långvarig emes efter de första 24 timmarna.

Pediatrisk population:

CINV hos barn från 6 månader och ungdomar:

Dosering för CINV (illamående och kräkningar i samband med kemoterapi) kan beräknas utifrån kroppsytta eller kroppsvikt – se nedan. I kliniska studier på barn gavs ondansetron som intravenös infusion utspädd i 25–50 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska under minst 15 minuter.

Viktbaserad dosering ger högre sammanlagda dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytta – se avsnitt 4.4 och 5.1.

Ondansetronhydroklorid ska spädas i 5 % dextroslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning eller annan lämplig infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas intravenöst under minst 15 minuter.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska prövningar avseende användning av Ondansetron Accord för att förebygga fördröjd och långvarig CINV. Det finns inga data från kontrollerade kliniska prövningar avseende användning av Ondansetron Accord för behandling av illamående och kräkningar i samband med strålbehandling av barn.

Dosering utifrån kroppsytta:

Ondansetron ska ges som en intravenös engångsdos om 5 mg/m² omedelbart före kemoterapin. Den intravenösa engångsdosen får inte överstiga 8 mg.

Oral dosering kan påbörjas efter 12 timmar och pågå upp till 5 dagar (Tabell 1). Den totala dosen över 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 1: Dosering utifrån kroppsytta vid kemoterapi – barn fr o m 6 månader och ungdomar

Kroppsytta	Dag 1 ^{a,b}	Dag 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg mixtur efter 12 timmar	2 mg mixtur var 12:e timme
≥ 0,6 m ² till ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg mixtur efter 12 timmar	4 mg mixtur eller tablett var 12:e timme
≥ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 8 mg mixtur eller tablett efter 12 timmar	8 mg mixtur eller tablett var 12:e timme

^a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

^b Den totala dosen över 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Observera att alla beredningsformer eventuellt inte finns tillgängliga.

Dosering utifrån kroppsvikt:

Viktbaserad dosering ger högre sammanlagda dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytta (se avsnitt 4.4 och 5.1). Ondansetron bör ges som en intravenös engångsdos om 0,15 mg/kg omedelbart före kemoterapi. Den intravenösa engångsdosen får inte överstiga 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars mellanrum.

Oral dosering kan påbörjas efter 12 timmar och pågå upp till 5 dagar (Tabell 2).

Den totala dosen över 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 2: Dosering utifrån kroppsvikt vid kemoterapi – barn fr o m 6 månader och ungdomar

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

^a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

^b Den totala dosen över 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Observera att alla beredningsformer eventuellt inte finns tillgängliga.

Äldre patienter:

För patienter mellan 65 och 74 års ålder ska doseringen för vuxna följas. Alla intravenösa doser ska spädas med 50-100 ml natriumkloridlösning 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 natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas över 15 minuter. Den initiala dosen på 8 mg kan följas av ytterligare två doser på 8 mg, infunderade över 15 minuter och givna med minst 4 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dosering, doseringsintervall eller administreringsväg krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance för ondansetron är signifikant reducerat och halveringstiden i serum är signifikant förlängd hos patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning. Hos dessa patienter bör en total daglig dos på 8 mg inte överskridas och därför rekommenderas parenteral eller oral administrering.

Patienter med nedsatt spartein/debrisoquin-metabolism

Eliminationshalveringstiden för ondansetron är oförändrad hos patienter som klassificerats som långsamma metaboliserare av spartein och debrisoquin. Följaktligen erhålls ingen skillnad beträffande grad av exponering för läkemedlet vid upprepad dosering jämfört med normalpopulationen. Ingen justering av dygnsdos eller doseringsintervall krävs.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV):

Vuxna:

Förebyggande av PONV: Ondansetron kan administreras oralt eller som intravenös eller intramuskulär injektion.

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

Behandling av PONV: En engångsdos om 4 mg som intramuskulär eller långsam intravenös injektion rekommenderas.

Pediatrik population:

PONV hos barn ≥ 1 månad och ungdomar

För att förebygga PONV hos barn som genomgår kirurgiska ingrepp under narkos kan en engångsdos ondansetron om 0,1 mg/kg upp till högst 4 mg ges som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder), antingen före, under eller efter induktion av anestesi.

Data saknas avseende administrering av ondansetron för behandling av PONV hos barn under 2 år.

Äldre patienter:

Erfarenheten av användning av ondansetron som profylax och vid behandling av PONV hos äldre är begränsad, men hos patienter över 65 år som genomgår kemoterapi tolereras ondansetron väl.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Ingen justering krävs av dosering, doseringsintervall eller administreringsväg.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion är clearance av ondansetron signifikant lägre och halveringstid i serum märkbart förlängd. Dygnsdosen hos dessa patienter bör ej överskrida 8 mg och därför rekommenderas parenteral eller oral administrering.

Patienter med nedsatt spartein/debrisoquin-metabolism:

Eliminationshalveringstiden för ondansetron är oförändrad hos patienter som klassificerats som långsamma metaboliserare av spartein och debrisoquin. Följaktligen erhålls ingen skillnad med avseende på grad av exponering av läkemedlet vid upprepad dosering jämfört med normalpopulationen. Ingen justering av dygnsdos eller doseringsintervall krävs.

Administreringssätt

För intravenös injektion, intramuskulär injektion, eller intravenös infusion efter spädning.

För instruktioner beträffande spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Förskrivare som har för avsikt att använda ondansetron för att förebygga fördröjt illamående och kräkningar i samband med kemoterapi och strålbehandling hos vuxna, ungdomar och barn bör ta hänsyn till gällande praxis och tillämpliga riktlinjer.

4.3 Kontraindikationer

Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5). Överkänslighet mot ondansetron eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Ondansetron metaboliseras i stor utsträckning i levern. Leverclearance minskar och halveringstiden ökar hos patienter med nedsatt leverfunktion. På grund av begränsad erfarenhet av sådana patienter rekommenderas försiktighet vid behandling. Den dagliga dosen bör justeras hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som tidigare reagerat mot selektiva 5-HT₃-receptor-antagonister.

Reaktioner i luftvägarna bör behandlas symptomatiskt, och bör noggrant beaktas som möjliga förstadiet till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt (se avsnitt 5.1). Dessutom har fall av Torsade de Pointes rapporterats hos patienter som använt ondansetron efter marknadsintroduktionen. För patienter med medfött långt QT-syndrom ska ondansetron undvikas. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan tänkas utveckla förlängt QT-intervall, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, bradyarytmier, eller patienter som tar andra läkemedel som kan ge upphov till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Hypokalemi och hypomagnesemi ska åtgärdas innan ondansetronbehandlingen påbörjas.

Efter godkännandet för försäljning har det kommit rapporter som beskriver patienter med serotonin syndrom (som omfattar förändrat mentalt status, instabilitet i det autonoma nervsystemet och neuromuskulära rubbningar) 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 uppföljning av patienten.

Eftersom ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör patienter med tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering.

Hos patienter som genomgått adenotonsillär kirurgi kan förebyggande av illamående och kräkningar med ondansetron maskera dold blödning. Dessa patienter bör därför övervakas noga efter administrering av ondansetron.

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.

Detta läkemedel innehåller 7,24 mg natrium per ampull på 2 ml (eller 14,48 mg per ampull på 4 ml), motsvarande 0,36 % (eller 0,72 %) av WHO:s högst rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

Pediatrisk population:

Barn som behandlas med ondansetron i kombination med levertoxisk kemoterapi bör kontrolleras noggrant med avseende på försämring av leverfunktionen.

CINV (illamående och kräkningar i samband med kemoterapi):

Dosering som beräknas utifrån mg/kg och administreras som tre doser med 4 timmars mellanrum ger högre total dygnsdos än om en enkeldos om 5 mg/m² och därefter oral dosering ges. Inga kliniska prövningar har genomförts som direkt jämfört den kliniska nyttan av dessa två doseringsregimer. Jämförelse av olika kliniska studier tyder på att båda regimerna ger likartad effekt (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga data som tyder på att ondansetron skulle inducera eller inhibera metabolismen av andra läkemedel som vanligen administreras samtidigt med ondansetron. Specifika studier har visat att det inte finns några farmakokinetiska interaktioner mellan ondansetron och alkohol, tramadol, furosemid, propofol eller temazepam.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 enzymer: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Eftersom ondansetron kan metaboliseras av flera olika enzymer kan inhibition eller minskad aktivitet av ett enzym (t ex genetiskt betingad CYP2D6-brist) normalt kompenseras av andra enzymer och därför förväntas endast en liten, icke-signifikant påverkan på totalclearance. Behov av dosjustering förväntas inte.

Försiktighet bör iaktas när ondansetron administreras med läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet kan ge ytterligare förlängning av QT-intervallet. Samtidig användning av ondansetron och kardiotoxiska läkemedel (såsom antracykliner som doxorubicin, daunorubicin eller trastuzimab), antibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika (t.ex. ketokonazol), antiarytmika (t.ex. amiodaron) och betablockerare (t.ex. atenolol och timolol) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI):

Efter godkännandet för försäljning har det kommit rapporter som beskriver patienter med serotonin syndrom (som omfattar förändrat mentalt status, autonom instabilitet och neuromuskulära rubbningar) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI). Se avsnitt 4.4.

Apomorfina:

Baserat på rapporter om allvarlig hypotoni och medvetandeförlust när ondansetron gavs tillsammans med apomorfinahydroklorid är samtidig användning med apomorfina kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin:

Hos patienter som behandlas med potenta CYP3A4-inducerare (dvs. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oralt clearance av ondansetron och koncentrationen av ondansetron i blodet minskade.

Tramadol:

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

Absorption av oralt administrerad ondansetron påverkas inte av antacider.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör 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 (se avsnitt 5.3.). Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Det finns inga humana data om utsöndring av ondansetron i bröstmjolk. Studier har visat att ondansetron passerar över i modersmjölken hos digivande djur. Därför rekommenderas mödrar som behandlas med ondansetron att inte amma.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekterna av ondansetron på human fertilitet. Ondansetron har inte haft någon effekt på fertiliteten i djurstudier (se avsnitt 5.3.).

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

Biverkningar anges nedan enligt organsystem och förekomst. Följande frekvensterminologi används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) samt mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar. Incidenser för placebogrupper har beaktats. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

Följande frekvenser har beräknats vid rekommenderade standarddoser för ondansetron.

Immunsystemet:

Sällsynta: Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi*.
Ingen känd frekvens: Hudutslag, klåda

*Se avsnitt 4.4.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Krampanfall, rörelserubbningar (t.ex. extrapyramidala effekter såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi) har observerats utan några definitiva belägg för bestående kliniska följetillstånd.

Sällsynta: Yrsel vid hastig intravenös tillförel

Ögon

Sällsynta: Övergående synstörningar (t ex dimsyn), huvudsakligen vid intravenös tillförel.

Mycket sällsynt: Övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös tillförel
De flesta fall av blindhet rapporterades gå över inom 20 minuter. De flesta patienterna hade genomgått kemoterapi, som inkluderade cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

*Hjärtat**

Mindre vanliga: Arytmier, bröstsmärta med och utan ST-sänkning, bradykardi
Sällsynta: Förlängt QT-intervall (även Torsade de Pointes)

Ingen känd frekvens: Myokardis kemi (se avsnitt 4.4)

*Se avsnitt 4.4.

Blodkär

Vanliga: Känsla av värme och blodvallning

Mindre vanliga: Hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hicka

Mag-tarmkanalen

Vanliga: Förstoppning*

Sällsynta: Diarré och buksmärta*

*Se avsnitt 4.4.

Lever- och gallvägar

Mindre vanliga: Övergående asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden*#

* Se avsnitt 4.4.

Dessa händelser var vanliga hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: Allvarliga bullösa hudreaktioner, inklusive Steven-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN).

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: Lokala reaktioner vid injektionsstället

Ingen känd frekvens: Ödem

Biverkningar hos barn och ungdomar

Biverkningsprofilen hos barn och ungdomar var jämförbar med den hos 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

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med ondansetron. I de flesta fall liknade symtomen de som redan har rapporterats hos patienter som fick rekommenderade doser (se avsnitt 4.8). Tecken på överdosering som rapporterats inkluderar synförändringar, svår förstoppning, hypotoni och en vasovagal episod med övergående AV-block II.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG-övervakning rekommenderas i händelse av överdosering.

Fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats hos små barn efter peroral överdosering.

Pediatrisk population

Pediatriska fall som överensstämmer med serotonergt 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).

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron. Därför ska adekvat symptomatisk och understödande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering.

Vidare behandling bör ske efter kliniskt behov eller enligt rekommendation från Giftinformationscentralen.

Användning av ipecacuana för behandling av ondansetronöverdos rekommenderas inte, eftersom den antiemetiska effekten av ondansetron gör att sannolikheten att patienten svarar på behandlingen är liten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Serotoninantagonister (5HT₃), ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och starkt selektiv 5-HT₃-receptorantagonist.

Den exakta antiemetiska verkningsmekanismen är inte känd. Kemoterapeutika och strålbehandling kan orsaka frisättning av 5-HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala afferenta nerver via 5-HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktivering av vagala afferenta nerver kan också orsaka frisättning av 5-HT i area postrema (på botten av fjärde ventrikeln i hjärnan), vilket också kan vara en central mekanism till illamående. Ondansetrons antiemetiska effekt vid illamående och kräkning till följd av kemoterapi eller strålbehandling kan sannolikt förklaras av 5-HT₃-receptorantagonism i neuron belägna i både perifera och centrala nervsystemet. Ondansetrons verkningsmekanism vid postoperativt illamående och kräkning är okänd, men kan vara densamma som vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkning.

Forskning har visat att ondansetron inte stör psykomotoriska funktioner och inte har någon sedativ effekt.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin. Kliniska studier visar att andra formuleringar av ondansetron som exempelvis suppositorier är mindre effektiva för behandling av cisplatininducerat illamående och kräkningar än injektion av/tabletter med ondansetron.

QT-förlängning:

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.

Barn:

CINV (illamående och kräkningar i samband med kemoterapi):

Den kliniska effekten av ondansetron för att kontrollera emes och illamående i samband med kemoterapi mot cancer har utvärderats i en dubbelblind randomiserad studie in 415 patienter mellan 1 och 18 år (S3AB3006). Den dag kemoterapin administrerades gavs patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst och ondansetron 4 mg oralt efter 8 – 12 timmar, eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst och placebo peroralt efter efter 8 – 12 timmar. Efter kemoterapin fick båda grupperna ondansetron mixtur, 4 mg två gånger dagligen under 3 dagar. Fullständig emeskontroll under den svåraste kemoterapi-dagen uppnåddes av 49 % (5mg/m² intravenöst och ondansetron 4 mg peroralt) respektive 41 % (0,45 mg/kg intravenöst och placebo peroralt).

I en dubbelblind randomiserad placebo-kontrollerad studie (S3AB4003) med 438 patienter mellan 1 och 17 år uppnåddes fullständig emeskontroll under den svåraste kemoterapi-dagen hos 73 % av de patienter som behandlats med intravenöst ondansetron, 5mg/m², i kombination med 2 – 4 mg peroralt dexametason, samt hos 71 % av de patienter som behandlats med ondansetron mixtur, 8 mg, i kombination med 2 – 4 mg peroralt dexametason den dag kemoterapin administrerades. Efter kemoterapin fick båda grupperna ondansetron mixtur, 4 mg två gånger dagligen under 2 dagar. Ingen skillnad sågs i biverkningsincidens eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

En öppen, icke-jämförande singelgruppstudie (S3A40320) undersökte effekten av ondansetron hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader. Samtliga barn fick tre doser intravenöst ondansetron om 0,15 mg/kg, 30 minuter innan kemoterapin påbörjades och därefter 4 och 8 timmar efter första dosen. Total emeskontroll uppnåddes hos 56 % av patienterna.

Ytterligare en öppen, icke-operativ singelgruppstudie (S3A239) utvärderade den kliniska effekten av en intravenös dos ondasetron om 0,15 mg/kg, och därefter två doser ondansetron om 4 mg för barn upp till 12 år och 8 mg för barn från 12 år och uppåt (totalt antal barn n = 28). Total emeskontroll uppnåddes hos 42 % av patienterna.

PONV (post-operativt illamående och kräkningar)

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 670 barn i åldrarna 1 till 24 månader (gestationsålder minst 44 veckor, vikt minst 3 kg) undersöktes effekten hos en enkeldos ondansetron för att förebygga post-operativt illamående och kräkningar. Försökspersonerna hade bokats in för operation under narkos, och hade minst nivå III i ASA-status. Inom fem minuter från påbörjad sövning gavs en enkeldos ondansetron om 0,1 mg/kg. Andelen patienter som hade minst en episod med illamående under uppföljningsperioden om 24 timmar (ITT) var högre i den grupp som fått placebo än i den grupp som fått ondansetron (28 % respektive 11 %, p <0,0001).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har genomförts på 1 469 pojkar och flickor (i åldrarna

2 till 12 år) som var under narkos. Patienterna randomiserades för antingen intravenösa engångsdoser odansetron (0,1 mg/kg för barn som vägde högst 40 kg, 4 mg för barn som vägde över 40 kg, antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Prövningsläkemedlet administrerades under minst 30 sekunder omedelbart före eller efter påbörjad nedsövning. Ondansetron var betydligt effektivare än placebo med avseende på att förebygga illamående och kräkningar. Studieresultatet sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3: Förebyggande och behandling av PONV hos barn – behandlingssvar under 24 timmar

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

CR = inga emetiska episoder, nödåtgärder eller tillbakadragande

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade efter upprepad dosering.

a) Allmänna egenskaper hos ondansetron

Absorption

Efter peroral administrering av 8 mg nås en högsta plasmakoncentration av 30 mg/ml efter cirka 1,5 timmar. Vid högre doser än 8 mg ökar exponeringen för ondansetron mer än proportionellt mot dosen.

Den genomsnittliga biotillgängligheten hos friska manliga frivilliga försökspersoner efter administrering av en enda tablett på 8 mg var ungefär 55 till 60 %.

Biotillgängligheten vid samtidigt intag av föda är 17 % högre. Denna ökning är inte signifikant.

Efter intravenös administrering av ondansetron erhöles en jämförbar systemisk exponering.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är 70–76 %. Den teoretiska distributionsvolymen är 2,5 l/kg.

Metabolism

Ondansetron metaboliseras i huvudsak i levern av olika cytokrom-P450-enzymmer: CYP3A4, CYP1A2 och CYP2D6. Frånvaro av CYP2D6-enzymet (fenotypen ”svag 2D6-metaboliserare”) har ingen effekt på farmakokinetiken för ondansetron.

Eliminering

Metaboliterna utsöndras i feces och urin. Mindre än 5% av ondansetron utsöndras i oförändrad form i urinen. Den terminala halveringstiden för ondansetron efter oral eller intravenös administrering är ungefär densamma, cirka 3 timmar. Farmakokinetiken för ondansetron är i allmänhet linjär, med endast mindre avvikelser under ackumuleringsfasen fram till steady state.

b) Patientegenskaper

Barn och ungdomar (från 1 månad till 17 år)

Hos barn mellan 1 och 4 månader (n=19) som genomgått kirurgiska ingrepp var viktjusterat clearance ca 30 % långsammare än hos patienter mellan 5 och 24 månader (n=22), men jämförbart med det hos patienter i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden hos patientpopulationen mellan 1 och 4 månader var i genomsnitt 6,7 timmar, jämfört med 2,9 timmar i åldersgrupperna 5 till 24 månader och 3 till 12 år. De farmakokinetiska skillnaderna i åldersgruppen 1 till 4 månader kan delvis förklaras genom den högre vattenhalten i kroppen hos nyfödda och spädbarn, och därmed större distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel såsom ondansetron.

Hos barn mellan 3 och 12 år som genomgått kirurgi under narkos minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron jämfört med motsvarande värden hos vuxna. Båda dessa variabler ökade linjärt med kroppsvikten, och vid 12 års ålder var värdena jämförbara med motsvarande värden hos unga vuxna. Då clearance och distributionsvolym justerats för kroppsvikt befanns dessa värden vara likartade i de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för dessa förändringar och är effektivt för att normalisera den systemiska exponeringen hos barn.

Tabell 4. Farmakokinetik hos pediatrika patienter mellan 1 månads och 18 års ålder

Studie	Patient-population (intravenös dosering)	Ålder	N	AUC	CL	VD _{ss}	T _{1/2}
				(ng.e/ml)	(l/e/kg)	(l/kg)	(e)
				Geometriskt medelvärde			Medelvärde
S3A40319 ¹	Operation (0,1 eller 0,2 mg/kg)	1–4 månader	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Operation (0,1 eller 0,2 mg/kg)	5–24 månader	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Cancer/operation (0,15 mg/kg var 4:e timme/0,1 eller 0,2 mg/kg)	1–48 månader	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Operation (2 mg eller 4 mg)	3–12 år	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Cancer (0,15 mg/kg var 4:e timme)	4–18 år	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Intravenös engångsdos av ondansetron: 0,1 eller 0,2 mg/kg

2 Populations-PK: 64% cancerpatienter och 36 % kirurgiska patienter

3 Uppskattad population; AUC baserat på en dos om 0,15 mg/kg

4 Intravenös engångsdos av ondansetron: 2 mg (3–7 år) eller 4 mg (8–12 år).

En farmakokinetisk populationsanalys genomfördes på 428 subjekt (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga subjekt) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys, var systemexponeringen (AUC) av ondansetron efter oral eller intravenös dosering hos barn och ungdomar jämförbar med vuxna, utom hos spädbarn i åldern 1 till 4 månader.

Volymer var relaterad till åldern och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och andra barn. Clearance var relaterad till vikt, men inte ålder, utom hos spädbarn i åldern 1 till 4 månader. Det är svårt att dra någon slutsats om huruvida en ytterligare åldersrelaterad minskning av clearance förekom hos spädbarn i åldern 1 till 4 månader, eller om det helt enkelt utgjorde en naturlig variation till följd av det begränsade antalet studiesubjekt i denna åldersgrupp. Eftersom patienter under 6 månaders ålder endast får en engångsdos vid PONV, har minskad clearance sannolikt inte klinisk relevans.

Äldre

Tidiga fas I-studier på friska frivilliga äldre har visat en liten, åldersrelaterad minskning av clearance och ökning av halveringstiden för ondansetron.

Stora individuella skillnader mellan patienter resulterade dock i en påtaglig överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 års ålder) och äldre (≥ 65 års ålder) individer. Inga skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska studier på CINV.

Nyare plasmakoncentrationssmodeller och dos-responsmodeller för ondansetron förutspår en större effekt på QTcF för patienter ≥ 75 års ålder jämfört med unga vuxna efter intravenös injektion av ondansetron. Det finns särskild doseringsinformation för patienter i åldern 65–75 och över 75 år för injektionsvätska, lösning (se avsnitt 4.2). För orala formuleringar och suppositorier behövs ingen justering av doseringsrekommendationerna.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion är clearance uttalat reducerad med förlängda eliminationshalveringstider (15–32 timmar) och en oral biotillgänglighet som närmar sig 100 % på grund av minskad presystemisk metabolism.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 31–60 ml/min) minskade både systemisk clearance och distributionsvolym, vilket ger en längre eliminationshalveringstid (6,5 timmar efter intravenös och 7,1 timmar efter peroral administrering). Denna ökning är inte kliniskt signifikant. En studie på patienter som genomgick hemodialys (kreatininclearance < 15 ml/min) visade oförändrad farmakokinetiken för ondansetron (studerat mellan dialystillfällerna).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

I utvecklingsstudier av embryon och foster hos råttor och kaniner samt i pre- och postnatale utvecklingstoxicitetsstudier hos råttor förelåg inga signifikanta effekter av ondansetron på moderdjuren, avkommans utveckling eller reproduktionsförmågan. Doserna var cirka 6 och 24 gånger högre än den högsta rekommenderade orala dosen för människor, baserat på kroppsarea.

En studie på klonade humana hjärtjonkanaler har visat att ondansetron vid kliniskt relevanta koncentrationer har potential att påverka hjärtats repolarisering genom blockering av hERG-kaliumkanalerna. En dosberoende förlängning av QT-intervallet observerades i en detaljerad QT-studie på friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 5.1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Koncentrerad saltsyra (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oppnad förpackning
3 år

Injektionslösning
Öppnad förpackning ska användas omedelbart.

Infusionslösning
Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 7 dagar vid 25°C och 2-8°C, i de lösningar som anges i avsnitt 6.6.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd lösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar glasampull (typ I)/ bärnsten glasampull

2 ml:
Förpackningsstorlekar: Kartong med 10 ampuller.
Kartong med 5 ampuller.

4 ml:
Förpackningsstorlekar: Kartong med 10 ampuller.
Kartong med 5 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Lösningen får inte steriliseras i autoklav.

Ondansetron Accord får endast blandas med följande rekommenderade infusionslösningar:

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

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

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

Ringers lösning

Kaliumklorid 3 mg/ml (0,3 % w/v) och natriumklorid 9 mg/ml (0,9% w/v)

Kaliumklorid 3 mg/ml (0,3 % w/v) och glukos 50 mg/ml (5 % w/v)

Ondansetron Accord har visats vara stabil efter spädning med de rekommenderade infusionslösningarna i koncentrationer om 0,016 mg/ml och 0,64 mg/ml.

Kompatibilitetsstudier har genomförts i infusionspåsar av PVC med infusionsaggregat i PVC, infusionspåsar i polyeten, glasflaskor Typ 1, samt polypropensprutor. Ondansetron Accord spätt i 10 % mannitol, Ringers lösning, 0,3 % kaliumklorid med 0,9 % natriumklorid, 0,3 % kaliumklorid med 5 % glukos, 0,9 % natriumklorid och 5 % glukos har visats vara stabil i infusionspåsar av PVC med infusionsaggregat av PVC, infusionspåsar i polyeten, glasflaskor Typ 1, samt polypropensprutor.

Kompatibilitet med andra läkemedel: Ondansetron Accord kan administreras som intravenös infusion med 0,9% natriumklorid och 5% glukos i doseringen 1 mg/timme, t ex via infusionspåse eller pump. Nedanstående läkemedel kan administreras via trevägskranen på injektionsaggregatet till Ondansetron Accord, vid ondansetron-koncentrationer mellan 16 och 160 mikrogram/ml (t ex 8 mg/500 ml respektive 8 mg/50 ml):

Cisplatin: Koncentrationer upp till 0,48 mg/ml (t ex 240 mg i 500 ml) under 1 till 8 timmar.

Karboplatin: Koncentrationer mellan 0,18 mg/ml och 9,9 mg/ml (t ex 90 mg i 500 ml till 990 mg i 100 ml) under 10 minuter till 1 timme.

Etoposid: Koncentrationer mellan 0,14 mg/ml och 0,25 mg/ml (t ex 72 mg i 500 ml till 250 mg i 1 liter) under 30 minuter till 1 timme.

Ceftazidim: Doser mellan 250 mg och 2 000 mg, rekonstituerade i vatten för injektionsvätskor enligt tillverkarens anvisningar (t ex 2,5 ml till 250 mg alt 10 ml till 2 g ceftazidim), given som intravenös bolusinjektion under ca 5 minuter.

Cyklofosfamid: Doser mellan 100 mg och 1 g, rekonstituerade i vatten för injektionsvätskor, 5 ml per 100 mg cyklofosfamid enligt tillverkarens anvisningar och given som intravenös bolusinjektion under ca 5 minuter.

Doxorubicin: Doser mellan 10 och 100 mg, rekonstituerade i vatten för injektionsvätskor, 5 ml per 10 mg doxorubicin enligt tillverkarens anvisningar och given som intravenös bolusinjektion under ca 5 minuter.

Dexametason: Dexametasonnatriumfosfat 20 mg kan ges som långsam intravenös injektion under 2 till 5 minuter via injektionsaggregatets trevägskran i doseringen 8 eller 16 mg ondansetron rekonstituerad i 50 – 100 ml kompatibel infusionsvätska under ca 15 minuter. Kompatibilitet har visats mellan dexametasonnatriumfosfat och ondansetron, vilket stöder administrering av dessa läkemedel via samma injektionsaggregat vid koncentrationerna 32 mikrogram – 2,5 mg/ml för dexametasonnatriumfosfat och 8 mikrogram – 0,75 mg/ml för ondansetron.

Lösningen ska okulärbesiktigas före användning (även efter spädning). Endast klara lösningar utan partiklar får användas.

Utspädd lösning ska skyddas från ljus.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23903

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10.09.2010
Datum för den senaste förnyelsen: 29.10.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.08.2022