

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä 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.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

1 ml injektionestettä sisältää 3,34 mg natriumia natriumsitraattihydraattina ja natriumkloridina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

- Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn ja hoitoon
- Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn ja hoitoon.

Pediatriset potilaat:

- Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon vähintään kuuden kuukauden ikäisille lapsille
- Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon vähintään yhden kuukauden ikäisille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Ondansetronia on saatavana oraalisisä, parenteraalisina ja rektaalisisä valmisteina, mikä mahdollistaa joustavan antotavan ja annostelun. Tämä valmiste on kuitenkin tarkoitettu annettavaksi vain suoneen tai lihakseen.

Annostus

Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Syöpähoidoista aiheutuvan emetogeenisen vaikutuksen voimakkuus vaihtelee annoksen ja käytetyn solunsalpaajahoidon ja sädehoidon yhdistelmän mukaan. Annos määritellään solunsalpaajahoidon

emetogeenisen vaikutuksen voimakkuuden mukaan.

Aikuiset

Ondansetroni-injektionesteen annos vaihtelee välillä 8–32 mg vuorokaudessa. Annos pitää määritellä seuraavien ohjeiden mukaisesti:

- Emetogeeninen solunsalpaaja- ja sädehoito

Suosittelu laskimoon tai lihakseen annettava ondansetroniannos on 8 mg annettuna joko hitaana vähintään 30 sekuntia kestävässä injektiona tai lyhyenä, 15 minuuttia kestävässä infuusiona juuri ennen hoitoa.

Ensimmäisen 24 tunnin jälkeen ilmaantuvan viivästyneen tai pitkittyneen oksentelun ennaltaehkäisemiseksi suositellaan oraalista tai rektaalista antoa.

- Voimakkaasti emetogeeninen solunsalpaajahoito

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

- Ondansetronia voidaan antaa 8 mg:n kerta-annos hitaana injektiona laskimoon tai lihakseen juuri ennen solunsalpaajahoitoa.
- Yli 8 mg:n ja enintään 16 mg:n kerta-annos ondansetronia voidaan laimentaa vain 50–100 ml:aan 9 mg/ml natriumkloridiliuosta (0,9 %) tai muuhun yhteensopivaan infuusionesteeseen (katso infuusionesteiden yhteensopivuus kohdasta 6.6) ja antaa vähintään 15 minuuttia kestävässä infuusiona. Yli 16 mg:n kerta-annosta ei saa antaa annosriippuvaisen QT-ajan pitenemisen vaaran vuoksi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).
- Voimakkaasti emetogeenisen solunsalpaajahoidon yhteydessä ondansetronia voidaan antaa 8 mg:n annos hitaana vähintään 30 sekuntia kestävässä injektiona laskimoon tai lihakseen tai lyhyenä, 15 minuuttia kestävässä infuusiona laskimoon juuri ennen solunsalpaajahoitoa, minkä jälkeen annetaan vielä kaksi 8 mg:n annosta laskimoon tai lihakseen vähintään 4 tunnin välein tai jatkuvana infuusiona annoksella 1 mg tunnissa enintään 24 tunnin ajan.

Ondansetronin tehoa voimakkaasti emetogeeniseen solunsalpaajahoitoon voidaan voimistaa antamalla lisäksi 20 mg:n kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia laskimoon ennen solunsalpaajahoidon antamista.

Ensimmäisen 24 tunnin jälkeen ilmaantuvan viivästyneen tai pitkittyneen oksentelun ennaltaehkäisemiseksi suositellaan oraalista tai rektaalista hoitoa.

Pediatriset potilaat:

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu ≥ 6 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. Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa ondansetronia annettiin infuusiona laskimoon laimennettuna 25–50 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuhun yhteensopivaan infuusionesteeseen (katso Käyttö- ja käsittelyohjeet, kohta 6.6) ja annettuna vähintään 15 minuuttia kestävässä infuusiona. 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-prosenttiseen glukoosi- tai 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen tai muuhun yhteensopivaan infuusionesteeseen (ks. kohta 6.6) ja annettava laskimoon vähintään 15 minuuttia kestävässä infuusiona. Ondansetronin käytöstä lasten 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 annetaan 5 mg/m²:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa. Suun kautta annettava lääkehoito voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 päivää (ks. taulukko 1).

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

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

BSA	Päivä 1 ^(a,b)	Päivä 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg oraalinestettä 12 tunnin kuluttua	2 mg oraalinestettä 12 tunnin välein
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg oraalinestettä tai tabletti 12 tunnin kuluttua	4 mg oraalinestettä tai tabletti 12 tunnin välein
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. tai 8 mg i.v. plus 8 mg oraalinestettä tai tabletti 12 tunnin kuluttua	8 mg oraalinestettä tai tabletti 12 tunnin välein

a Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

b Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Painon mukainen annostelu:

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

Ondansetroni annetaan 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa. Kaksi seuraavaa laskimoon annettavaa annosta voidaan antaa neljän tunnin välein. Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuiselle annettavaa 32 mg:n annosta.

Suun kautta annettava lääkehoito voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa 5 päivää (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Painoon perustuva annostus solunsalpaajahoidon yhteydessä - Lapset (vähintään 6 kuukautta) ja nuoret

Paino	Päivä 1 ^(a,b)	Päivä 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg 4 tunnin välein	2 mg oraalinestettä 12 tunnin välein
> 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg 4 tunnin välein	4 mg oraalinestettä tai tabletti 12 tunnin välein

a Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

b Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Iäkkäät potilaat

Kaikki laskimoon annettavat annokset on laimennettava 50-100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä ja annettava vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona.

65-74-vuotiaille potilaille voidaan käyttää aikuisten annostusohjelmaa.

Vähintään 75-vuotiaille potilaille ondansetronin aloitusannos laskimoon annettuna saa olla korkeintaan 8 mg, minkä jälkeen voidaan antaa vielä kaksi 8 mg:n annosta laskimoon vähintään neljän tunnin välein (ks. kohta 5.2).

Katso myös kohta Erityisryhmät.

Leikkauksenjälkeinen pahoinvointi ja oksentelu

Aikuiset:

Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisy

Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn annettavan ondansetroni-injektion suositeltu annos on 4 mg:n kerta-annos annettuna lihakseen tai hitaana injektiona laskimoon anestesiaa aloitettaessa.

Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito

Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon suositellaan annettavaksi 4 mg kerta-annoksena hitaana injektiona laskimoon tai lihakseen.

Pediatriset potilaat: Vähintään kuukauden ikäiset lapset ja nuoret:

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

Iäkkäät potilaat

Ondansetronin käytöstä leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn ja hoitoon iäkkäillä on vain vähän kokemusta. Solunsalpaajahoitoa saavat yli 65-vuotiaat potilaat kuitenkin sietävät ondansetronia hyvin.

Katso myös kohta Erityisryhmät.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Vuorokausiannosta, antotiheyttä tai antotapaa ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ondansetronin puhdistuma on huomattavasti heikentynyt ja puoliintumisaika seerumissa huomattavasti pidentynyt. Tällaisilla potilailla 8 mg:n kokonaisvuorokausiannosta ei saa ylittää.

Potilaat, joiden sparteiini-/debrisokiinimetabolia on hidas

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei muutu potilailla, joiden sparteiini- ja debrisokiinimetabolian on todettu olevan hidas. Näin ollen lääkevalmisteiden toistuvasta annosta ei aiheudu näille potilaille tavallisesta väestöstä poikkeavaa altistusta. Vuorokausiannosta tai antotiheyttä ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Laskimoon tai lihakseen.

Injektiona laskimoon tai lihakseen tai laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon.

Laimennusohjeet ennen antoa, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ondansetronille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Koska ondansetronin tiedetään hidastavan paksusuolen toimintaa, lääkkeen annon jälkeen on seurattava sellaisten potilaiden tilaa, joilla on merkkejä subakuutista suolentukkeumasta.

Hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset pitää hoitaa oireenmukaisesti, ja niihin pitää kiinnittää erityistä huomiota yliherkkyysoireiden esiasteina.

Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.1). Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien kammiotakyardia -tapauksia ondansetronia käyttäneillä potilailla. Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on synnyntäminen 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. Ks. kohta 4.5.

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.

Kita- ja nielurisaleikkauksessa olleille potilaille pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn annettu ondansetroni voi peittää piilevän verenvuodon. Siksi näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkoin ondansetronin annon jälkeen.

Pediatriset potilaat:

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

Solunsalpaajahoidon 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 välistä tehokkuutta ei ole vertailtu kliinisissä tutkimuksissa. Ristikkäistutkimuksena tehdyssä vertailussa annostelutapojen tehokkuudessa ei ole havaittu eroja (ks. kohta 5.1).

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia 3,34 mg per millilitra, joka vastaa 0,2 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole näyttöä, että ondansetroni indusoi tai estäisi sen kanssa tavallisesti samanaikaisesti annettujen lääkkeiden metaboliaa. Tutkimukset ovat osoittaneet, ettei ondansetronilla ole yhteisvaikutuksia alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentanilin, tramadolin (metabolia), morfiinin, lidokaiinin, propofolin eikä tiopentaalin kanssa.

Tramadoli

Tramadolin analgeettinen vaikutus välittyy osittain serotoniinista riippuvaisen mekanismin kautta. Koska ondansetroni on 5HT₃-antagonisti, sen arvellaan vaikuttavan analgeettiseen vaikutukseen. Lisäksi suppeista tutkimuksista saadut tiedot viittaavat siihen, että ondansetroni saattaa heikentää tramadolín analgeettista vaikutusta.

Sytoktomi P450:n estäjät:

Ondansetroni metaboloituu useiden maksan sytokromi P-450-entsyymien, kuten CYP3A4:n, CYP2D6:n ja CYP1A2:n välityksellä. Koska useat entsyymit kykenevät metaboloimaan ondansetronia, muut entsyymit tavallisesti kompensoivat yhden entsyymin inhibition tai alentuneen toiminnan (esim. CYP2D6-entsyymin geneettinen puutos). Täten yhden entsyymin inhibitiosta tai alentuneesta toiminnasta aiheutuu vain vähäinen tai merkityksetön muutos ondansetronin kokonaispuhdistumaan tai annostarpeeseen.

CYP4A4-entsyymin indusoijat: Voimakkaita CYP3A4-entsyymin indusoijia (esim. fenytoiini, karbamatsapiini ja rifampisiini) saavilla potilailla suun kautta annetun ondansetronin puhdistuma lisääntyi ja ondansetronin pitoisuus veressä pieni.

QT-aikaa pidentävät lääkkeet (esim. antrasykliinit):

Ondansetronin käyttö lääkkeiden kanssa, jotka saattavat pidentää QT-aikaa, voi pidentää QT-aikaa entisestään. Ondansetronin ja kardiotoksisten lääkkeiden (esim. antrasykliinit kuten doksorubisiini, daunorubisiini tai trastutsumabi), antibioottien (kuten erytromysiini tai ketokonatsoli), rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni) ja beetasalpaajien (kuten atenololi tai timololi) samanaikainen käyttö saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä. (ks. kohta 4.4).

Serotonergiset lääkkeet (SSRI:t ja SNRI:t mukaan lukien)

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakausta ja hermo-lihaspoikkeavuuksia), 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 vaikeasta hypotensiosta ja tajunnan menetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat saada lapsia

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on harkittava ehkäisyä.

Raskaus

Epidemiologisista tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella ondansetronin epäillään aiheuttavan orofasiaalisia epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Yhdessä kohorttitutkimuksessa, joka kattoi 1,8 miljoonaa raskautta, ondansetronin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyi huuli- ja/tai suulakihalkion suurentunut riski (3 ylimääräistä tapausta 10 000:ta ondansetronihoitoa saanutta naista kohti; vakioitu suhteellinen riski, 1,24, (95 % CI 1,03–1,48)).

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

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoraa tai epäsuoraa lisääntymistoksista häirtäviä vaikutuksia.

Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Tutkimusten perusteella ondansetroni erittyy imettävien eläinten maitoon (ks. kohta 5.3). Siksi

suositellaan, että ondansetronia saavat äidit eivät imettäisi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Psykomotorisessa testauksessa ondansetroni ei heikennä suoritusta eikä aiheuta sedaatiota. Haitallisia vaikutuksia näihin toimintoihin ei ole ennustettavissa ondansetronin farmakologian perusteella. Näin ollen Ondansetron B. Braun 2 mg/ml injektionesteellä ei ole vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheydet ilmoitetaan seuraavasti:

hyvin yleiset ($\geq 1/10$);

yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$);

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

hyvin harvinaiset: ($< 1/10\ 000$)

tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvin yleisiä, yleisiä ja melko harvinaisia tapahtumia koskevat tiedot on saatu pääasiassa alkuperäisvalmisteella tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Esiintymistiheys lumeryhmässä on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset tapahtumat on yleensä saatu alkuperäisvalmisteen markkinoille tulon jälkeisen spontaanin haittavaikutusraportoinnin perusteella.

Seuraavassa esitetyt esiintymistiheydet on arvioitu käytettäessä ondansetronin suositeltuja annoksia.

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset

Välittömät yliherkkyysoireet, jotka voivat toisinaan olla vakavia, kuten anafylaksia. Anafylaksia voi johtaa kuolemaan.

Hermosto

Hyvin yleiset

Päänsärky.

Melko harvinaiset

Tahattomia liikehäiriöitä kuten ekstrapyramidaalioireita, esim. okulogyryrinen kriisi/dystoniset reaktiot ja dyskinesia, on havaittu. Ei ole selkeää näyttöä, että näihin olisi liittynyt pitkäkestoisia kliinisiä jälkiseuraamuksia tai kohtauksia (esim. epileptisiä kouristuksia), eikä ondansetronilla pitäisi olla tämän tyyppisiä vaikutuksia sen tunnetun farmakologisen vaikutusmekanismin perusteella.

Harvinaiset

Huimaus nopean laskimoon tapahtuvan annostelun aikana.

Psyykkiset häiriöt

Hyvin harvinaiset

Masentuneisuus.

Silmät

Harvinaiset

Tilapäiset näköhäiriöt (esim. näön hämärtyminen) pääasiallisesti nopean laskimoon tapahtuvan annostelun aikana.

Hyvin harvinaiset

Tilapäinen sokeus pääasiallisesti laskimonsisäisen annon aikana. Suurin osa ilmoitetuista näön menetyksistä palautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet sisplatiniä sisältäviä solunsalpaajia. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.

Sydän

Melko harvinaiset

Rintakipu, johon saattaa liittyä ST-tason laskua, rytmihäiriöitä ja bradykardiaa. Rytmihäiriöt voivat johtaa yksittäisissä tapauksissa kuolemaan.

Harvinaiset

QTc-ajan pidentyminen (myös Torsade de Pointes)

Verisuonisto

Yleiset Kuumat aallot .
Melko harvinaiset Hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset Hikka.

Ruoansulatuselimistö

Yleiset Ondansetronin tiedetään pidentävän läpikulkuaikaa paksusuolen läpi ja se saattaa aiheuttaa joillekin potilaille ummetusta.

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset Oireetonta maksan toimintaa kuvaavien arvojen suurenemista on havaittu. Tällaisia reaktioita havaittiin usein sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla.

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset Pistokohdan alueella saattaa ilmetä yliherkkyysoireita (esim. ihottumaa, nokkosihottumaa, kutinaa).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset Paikalliset reaktiot i.v.-injektiokohdassa.

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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Oireet

Ondansetronin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Yleisimmät raportoidut oireet olivat samanlaisia kuin ne, joita on raportoitu suosittelujen annoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Yliannostuksen on ilmoitettu aiheuttaneen muun muassa näköhäiriöitä, vaikeaa ummetusta, hypotensiota ja vasovagaalisia tapahtumia, joihin on liittynyt ohimenevä toisen asteen eteis-kammiokatkos. Kaikissa tapauksissa oireet paranivat täysin.

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

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 serotoniiniyhtymää.

Hoito

Ondansetronin yliannostukselle ei ole spesifistä antidootia. Sen vuoksi kaikissa epäillyissä

yliannostapauksissa on annettava asianmukaista oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ondansetroni on tehokas, hyvin selektiivinen 5-hydroksitryptamiini HT₃ (5-HT₃)-reseptorin antagonist.

Sen tarkkaa vaikutustapaa pahoinvoinnin ja oksentelun hillitsemisessä ei tunneta. Solunsalpaajat ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-HT₃-vapautumisen ohutsuolesta ja käynnistää siten oksennusrefleksin aktivoimalla vagaalisia afferentteja hermosyitä 5-HT₃-reseptorien kautta. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymistä. Vagaalisten afferenttien hermosyiden aktivoituminen voi aiheuttaa 5-HT₃-vapautumisen myös area postremassa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla. Tämä voi aiheuttaa oksentelua sentraalisen mekanismin kautta. Ondansetronin vaikutus solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa johtuu siten todennäköisesti sekä perifeeristen että sentraalisten neuronien 5-HT₃-reseptorien antagonismista. Vaikutustapaa leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa ei tunneta, mutta se saattaa olla osittain vastaava solunsalpaajien aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa.

Ondansetroni ei muuta prolaktiinin pitoisuutta plasmassa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ondansetronin merkitystä opiaattien aiheuttaman oksentelun hoidossa ei ole vielä osoitettu.

Ondansetronin vaikutusta QTc-aikaan arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa lumekontrolloidussa ja positiivisesti (moksifloksasiini) kontrolloidussa vaihtovuoroisessa kokeessa, johon osallistui 58 tervettä aikuista miestä ja naista. 8 mg:n ja 32 mg:n ondansetroniannokset infusoitiin laskimoon 15 minuutin kuluessa. Korkeimmalla testatulla annoksella, 32 mg, suurin keskimääräinen (90 %:n luottamusvälin yläraja) QTcF-ajan ero verrattuna lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 (21,5) ms. Pienemmällä testatulla 8 mg:n annoksella suurin keskimääräinen (90 %:n luottamusvälin yläraja) QTcF-ajan ero verrattuna lumelääkkeeseen lähtötason korjauksen jälkeen oli 5,8 (7,8) ms. Tässä tutkimuksessa ei ilmennyt yli 480 ms:n QTcF-mittauksia eikä QTcF-aika pidentynyt yli 60 ms. Merkittäviä muutoksia ei havaittu mitatuissa elektrokardiografian PR- tai QRS-ajoissa.

Pediatriset potilaat:

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin tehokkuutta syöpähoitona käytetyn solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun yhteydessä arvioitiin kaksoissokkoutetussa 415:lle iältään 1-18-vuotiaalle potilaalle tehdyssä satunnaistetussa tutkimuksessa (S3AB3006). Potilaille annettiin solunsalpaajahoidon yhteydessä ondansetronia joko 5 mg/m² laskimoon. + 4 mg suun kautta 8-12 tunnin kuluessa tai ondansetronia 0,45 mg/kg laskimoon + lumelääke 8-12 tunnin kuluessa suun kautta. Päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan, oksentelua ei esiintynyt lainkaan ensimmäisessä ryhmässä 49 prosentilla (5 mg/m² laskimoon + 4 mg suun kautta) ja toisessa 41 prosentilla (0,45 mg/kg laskimoon + lumelääke suun kautta). Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia oraalinesteenä kahdesti päivässä kolmen päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

438:lle iältään 1-17-vuotiaalle potilaalle tehty lumekontrolloitu kaksoissokkoutettu tutkimus (S3AB4003) osoitti, että pahoinvointia ei esiintynyt päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan:

- 73 prosentilla potilaista, joille annettiin ondansetronia laskimoon 5 mg/m² annoksena sekä 2-4 mg deksametasonia suun kautta
- 71 prosentilla potilaista, joille annettiin ondansetronia oraalinesteenä 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 oraalinesteenä kahdesti päivässä kahden päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Ondansetronin tehokkuutta tutkittiin 75 lapsella (ikä 6-48 kuukautta) avoimessa, ei-vertailevassa, yksittäistutkimuksessa (S3A40320). Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n suuruista annosta ondansetronia laskimoon, 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 laskimoon ja sen jälkeen kaksi 4 mg:n annosta suun kautta alle 12-vuotiaille lapsille ja kaksi 8 mg:n annosta vähintään 12-vuotiaille lapsille (yhteensä 28 lasta). Pahoinvoinnin oireet pysyivät täydellisesti poissa 42 prosentilla potilaista.

Leikkauksenjälkeinen pahoinvointi ja oksentelu

Kerta-annoksena annettavan ondansetronin tehokkuutta leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin 670 1-24 kuukauden ikäisellä lapsella (ikä tutkimuksen jälkeen \geq 44 viikkoa, paino \geq 3 kg) satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkokeeessä. Tutkimukseen osallistuneille tehtiin elektiivinen 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 %, $p < 0,0001$).

Neljä lumekontrolloitua kaksoissokkoutettua tutkimusta on tehty 1469:lle iältään 2-12-vuotiaalle lapsipotilaalle (pojille ja tytöille), joille tehtiin toimenpide yleisanestesiassa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko yksi annos ondansetronia laskimoon (0,1 mg/kg 40 kg tai vähemmän painaville potilaille ja 4 mg yli 40 kg painaville potilaille; potilaiden lukumäärä = 735) tai lumelääkettä (potilaiden lukumäärä = 734).

Tutkimuslääkettä annettiin vähintään 30 sekunnin ajan välittömästi anestesian induktiota ennen tai sen jälkeen. Ondansetroni ehkäisi pahoinvointia ja oksentelua huomattavasti lumelääkettä tehokkaammin. Näiden tutkimusten tulokset esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3 Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito lapsipotilailla – hoitovaste 24 tunnin aikana

Tutkimus	Päätepiste	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 Farmakokineetiikka

Ondansetronin farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu toistuvien annosten aikana.

Plasmassa olevan pitoisuuden ja antiemeettisen vaikutuksen välillä ei ole osoitettu suoraa korrelaatiota.

Imeytyminen

Suun kautta annettuna ondansetroni imeytyy passiivisesti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta ja käy läpi ensikierron metabolian (biologinen hyötyosuus on noin 60 %). Plasman huippupitoisuus on noin 30 ng/ml ja saavutetaan noin 1,5 tuntia 8 mg:n annoksen antamisen jälkeen. Yli 8 mg:n annoksilla ondansetronin systeeminen altistus suurenee suhteellisesti enemmän kuin annos. Tämä voi viitata ensikierron metabolian heikkenemiseen suurilla oraalilla annoksilla. Suun kautta annosteltuna biologinen hyötyosuus on hieman suurentunut ruokailun yhteydessä, mutta antasidien käyttö ei vaikuta siihen.

Laskimoon yli 5 minuutin kestoisena infuusiona annetun 4 mg:n ondansetroni -annoksen 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 injektioista.

Jakautuminen

Ondansetronin jakautuminen on samankaltainen suun kautta otetun, lihakseen tai laskimoon annoksen jälkeen, jolloin vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 140 l. Sekä lihakseen että laskimoon annettuna ondansetronin systeeminen altistus on ekvivalentti.

Proteiineihin sitoutuminen on kohtalaista (70–76 %).

Biotransformaatio

Ondansetroni poistuu systeemisestä verenkierrosta pääasiassa metaboloitumalla maksassa useiden entsyymien välityksellä. CYP2D6-entsyymin puuttuminen (debrisokiinin polymorfismi) ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan.

Eliminaatio

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

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Lapsi- ja nuoret (iältään 1 kuukautta – 17 vuotta)

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

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

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 428 henkilöllä (syöpäpotilaita, kirurgisia potilaita ja terveitä vapaaehtoisia, jotka olivat iältään 1 kuukaudesta 44 vuoteen) ondansetronin laskimonsisäisen annon jälkeen. Analyysin perusteella ondansetronin systeeminen altistus (AUC) oraalisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisten altistukseen, paitsi 1-4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. Jakautumistilavuus oli suhteessa ikään, ja se oli pienempi aikuisilla kuin vauvoilla ja lapsilla. Puhdistuma oli suhteessa painoon, mutta ei ikään, paitsi 1-4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. On vaikea tehdä johtopäätöksiä, onko kyseessä puhdistuman lisääntyminen suhteessa ikään 1-4 kuukautisilla vauvoilla vai onko kyseessä ryhmän sisäinen vaihtelu tämän

ikäryhmän tutkimushenkilöiden pienestä määrästä johtuen. Koska alle 6 kuukauden ikäiset potilaat saavat vain kerta-annoksen leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon, alentuneella puhdistumalla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Iäkkäät potilaat

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 15–60 ml/min), sekä systeeminen puhdistuma että jakautumistilavuus pienenevät ondansetronin laskimonsisäisen annon jälkeen. Tästä on seurauksena vähäinen, mutta kliinisesti merkityksetön eliminaation puoliintumisajan pidentyminen (5,4 h). Tutkimus, johon osallistui vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia, säännöllistä hemodialyysia vaativia potilaita (tutkittiin dialyysihoidojen välillä), osoitti ondansetronin farmakokinetiikan pysyvän olennaisesti muuttumattomana laskimonsisäisenannon jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville suun kautta, laskimoon tai lihakseen annettuna ondansetronin systeeminen puhdistuma heikkeni huomattavasti, mistä seurasi eliminaation puoliintumisajan piteneminen (15–32 tuntia) ja oraalisen hyötyosuuden suureneminen lähes 100 prosenttiin presysteemisen metabolian heikentymisen vuoksi.

Erot sukupuolten välillä

Ondansetronin farmakokinetiikassa 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

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ondansetroni ja sen metaboliitit kertyvät rottien maitoon. Maidon ja plasman suhde oli 5,2:1.

Kloonatuilla ihmisen sydämen ionikanavilla tehty tutkimus osoitti, että ondansetroni voi vaikuttaa sydämen repolarisaatioon estämällä HERG-kaliumkanavia. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä varmasti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Natriumsitraattidihydraatti

Sitruunahappomonohydraatti

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus:

2 ml lasiampulli: 36 kuukautta

4 ml lasiampulli: 24 kuukautta

Polyeteeniampulli (LDPE): 24 kuukautta.

Injektio: Lääkevalmiste on käytettävä heti pakkauksen ensimmäisen 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 valmiste tulisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei valmisteen laimentamista ole tehty valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennettu liuos on säilytettävä valolta suojattuna.

6.4 Säilytys

Säilytä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Polyeteeniampullit (LDPE): Säilytä alle 25°C.

Lasiampullit: Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttövalmiiksi laimennetun valmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

- Tyypin I kirkas lasiampulli, 2 ml ja 4 ml.
Pakkauskoot 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 5 x 4 ml, 10 x 4 ml.

- Polyeteeniampulli (LDPE), 4 ml
Pakkauskoko 20 x 4 ml.

LDPE-ampullit ovat yhteensopivia Luer lock- ja Luer fit -ruiskujen kanssa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Hävitä pakkaus ja jäljelle jäänyt liuos käytön jälkeen.

Valmiste ja laimennos on tarkastettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Ainoastaan kirkasta, väritöntä liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ondansetroni 2 mg/ml voidaan laimentaa seuraavien infuusionesteiden kanssa kohdassa 4.2 mainittuihin ondansetronipitoisuuksiin:

Laimentaminen

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuos

50 mg/ml (5 %) glukoosiliuos

100 mg/ml (10 %) mannitoliliuos

Ringerin laktaattiliuos

Huom: Injektionestettä ei saa steriloida autoklavoimalla!

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Saksa

Postiosoite:

34209 Melsungen

Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23137

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.11.2007 / 7.6.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller:

Ondansetronhydrokloridihydrat motsvarande 2 mg ondansetron.

1 ampull med 2 ml innehåller 4 mg ondansetron.

1 ampull med 4 ml innehåller 8 mg ondansetron.

Hjälpämne med känd effekt:

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 3,34 mg natrium som natriumcitratdihydrat och natriumklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar och färglös vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

- Prevention och behandling av illamående och kräkningar orsakade av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling (CINV/RINV)
- Prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrik population

- Behandling av illamående och kräkningar till följd av kemoterapi (CINV) hos barn ≥ 6 månader
- Prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV) hos barn ≥ 1 månad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ondansetron finns att få för oral, parenteral och rektal användning för att möjliggöra flexibilitet avseende administreringsrutt och dosering. Denna produkt är dock avsedd endast för intravenös eller intramuskulär användning.

Dosering

Illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi eller strålbehandling

Den emetogena potentialen av cancerbehandlingen varierar beroende på dosering och kombinationer av kemoterapeutika och strålbehandling. Valet av dosregim ska bestämmas utifrån hur pass kraftig

behandlingens emetogena effekt är.

Vuxna

Dosintervallet för ondansetron injektionsvätska, lösning är 8–32 mg per dag och lämplig dos väljs enligt anvisningarna nedan.

- Emetogen kemoterapi och strålbehandling

Den rekommenderade intravenösa eller intramuskulära dosen av ondansetron är 8 mg som en långsam injektion under minst 30 sekunder eller som kortvarig infusion under 15 minuter, omedelbart före behandling.

Oral eller rektal behandling rekommenderas för att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna.

- Högemetogen kemoterapi

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

- Ondansetron kan ges som en engångsdos på 8 mg som långsam intravenös eller intramuskulär injektion omedelbart före kemoterapi
- Doser på över 8 mg och upp till 16 mg ondansetron kan endast spädas i 50–100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller annan kompatibel infusionsvätska (se kompatibilitet med andra infusionsvätskor under avsnitt 6.6) och infunderas under minst 15 minuter. 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).
- För behandling vid högemetogen kemoterapi kan en dos på 8 mg ondansetron administreras som långsam intravenös injektion under minst 30 sekunder eller som intramuskulär injektion eller som kortvarig intravenös infusion under 15 minuter omedelbart före kemoterapi, följt av ytterligare två intravenösa eller intramuskulära doser på 8 mg med minst fyra timmars mellanrum eller av en kontinuerlig infusion på 1 mg/timme i upp till 24 timmar.

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

Oral eller rektal behandling rekommenderas för att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna.

Pediatrisk population

CINV hos barn \geq 6 månader och ungdomar:

Dosen för CINV kan räknas baserat på kroppsytan (BSA) eller vikten – se nedan. I kliniska studier på barn administrerades ondansetron som intravenös infusion efter spädning i 25–50 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderades under minst 15 minuter. Viktbaserad dosering resulterar i större totala dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytan (avsnitt 4.4 och 5.1).

Ondansetron-injektionen ska spädas med 5 % glukos eller 0,9 % natriumklorid eller andra lämpliga infusionsvätskor (se avsnitt 6.6) och ges som intravenös infusion under minst 15 minuter.

Det saknas data från kontrollerade kliniska studier över användningen av ondansetron vid förebyggande av fördröjd eller utdragen CINV hos barn. Det saknas data från kontrollerade kliniska studier över användningen av ondansetron för illamående och kräkningar till följd av strålbehandling hos barn.

Dosering baserad på kroppsytan:

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös engångsdos på 5 mg/m². Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg.

Oral dosering kan inledas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (tabell 1).

Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 1: Dosering baserad på kroppsytta (BSA) vid kemoterapi - Barn \geq 6 månader och ungdomar

Kroppsytta	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2–6 ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg oral vätska efter 12 timmar	2 mg oral vätska var 12:e timme
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg oral vätska eller tablett efter 12 timmar	4 mg oral vätska eller tablett var 12:e timme
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. eller 8 mg i.v. plus 8 mg oral vätska eller tablett efter 12 timmar	8 mg oral vätska eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

b Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg

Dosering baserad på kroppsvikt:

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytan (avsnitt 4.4. och 5.1).

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

Oral dosering kan inledas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (tabell 2).

Tabell 2: Viktbaserad dosering vid kemoterapi - Barn \geq 6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2–6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	2 mg oral vätska var 12:e timme
$> 10 \text{ kg}$	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	4 mg oral vätska eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

b Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Äldre patienter

Alla intravenösa doser ska spädas i 50–100 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under minst 15 minuter.

För patienter mellan 65 och 74 års ålder kan doseringsschemat för vuxna följas.

För patienter som är 75 år eller äldre ska den initiala intravenösa dosen ondansetron inte överstiga 8 mg. Den initiala dosen om 8 mg kan följas av två ytterligare intravenösa doser om 8 mg med minst 4 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

Se också ”Särskilda patientgrupper”.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Vuxna

Prevention av PONV

För prevention av PONV är den rekommenderade dosen för ondansetron en engångsdos om 4 mg som intramuskulär eller långsam intravenös injektion vid induktion av anestesi.

Behandling av befintlig PONV

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

Pediatrik population: barn \geq 1 månad och ungdomar

- Prevention av PONV

För prevention av PONV hos barn vid kirurgiskt ingrepp i allmän anestesi kan en engångsdos ondansetron administreras genom långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) med en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.

- Behandling av PONV efter kirurgiskt ingrepp

För behandling av PONV efter kirurgiska ingrepp hos barn med kirurgiska ingrepp i allmän anestesi kan en engångsdos ondansetron administreras genom långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) 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.

Administreringsätt

Intravenös eller intramuskulär användning.

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

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Det är känt att ondansetron förlänger tiden för tjocktarmspassage. Därför ska patienter med tecken på

subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering.

Respiratoriska händelser ska behandlas symtomatiskt, och läkaren ska vara särskilt uppmärksam på sådana händelser, då de kan förebåda överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron orsakar en dosberoende förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5). Dessutom har det efter marknadsintroduktion rapporterats om fall av torsades de pointes hos patienter som använt ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, kongestiv hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar. Se avsnitt 4.5.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetron administreras.

Rapporter efter marknadsintroduktion har beskrivit patienter med serotonin syndrom (däribland förändrat mentalt tillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) vid 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 indicerat rekommenderas lämplig övervakning av patienten.

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:

Barn som får ondansetron samtidigt med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant avseende försämrad 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 på 5 mg/m² ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av effekten mellan de två olika sätten att dosera har inte undersökts i kliniska studier. En jämförelse mellan studier tyder på samma effekt av båda doseringsregimerna (se avsnitt 5.1).

Detta läkemedel innehåller 3,34 mg natrium per milliliter, motsvarande 0,2 % av WHO:s högsta rekommenderat daglig intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Tramadol

Tramadol utövar sina analgetiska effekter delvis via en serotoninberoende mekanism. Eftersom ondansetron är en 5-HT₃-receptorantagonist misstänks påverka på den analgetiska potentialen. Dessutom tyder data från mindre studier på att ondansetron kan minska den analgetiska effekten av tramadol.

Läkemedel som hämmar cytokrom P450

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.

Inducerare av CYP3A4

Patienter som behandlats med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) uppvisade ökat oralt clearance av ondansetron med minskade koncentrationer av ondansetron i blodet som följd.

Läkemedel som orsakar förlängt QT-intervall (t.ex. antracykliner):

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

Serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI)

Rapporter efter marknadsintroduktion har beskrivit patienter med serotonin syndrom (däribland förändrat mentalt tillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) vid samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI) (se avsnitt 4.4).

Apomorfin

Baserat på rapporter om allvarig hypotoni och medvetlöshet då ondansetron gavs med apomorfinhydroklorid, är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

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 mun- och 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

I psykomotoriska studier påverkar inte ondansetron prestation och har ej heller sederande effekt. Inga negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan förutsägas utifrån de farmakologiska egenskaperna för ondansetron. Därför har Ondansetron B. Braun 2 mg/ml injektionsvätska, lösning ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande terminologi har använts för att beskriva frekvensen:

Mycket vanliga: $\geq 1/10$

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar med originalläkemedlet. För dessa har förekomsten med placebo tagits i beaktande. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapportering efter marknadsintroduktion för originalläkemedlet.

Följande frekvenser är en uppskattning vid användning av rekommenderade standarddoser av ondansetron.

Immunsystemet

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

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Störningar med ofrivilliga rörelser såsom extrapyramidala reaktioner, t.ex. okulogyr kris/dystoni och dyskinesi utan definitiva tecken på bestående kliniska följd tillstånd och kramper (t.ex. epileptiska kramper) har observerats. Dock finns ingen känd farmakologisk mekanism hos ondansetron som skulle förklara dessa effekter.

Sällsynta: Yrsel vid snabb intravenös administrering.

Psykiska störningar

Mycket sällsynta: Depression

Ögon

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

Mycket sällsynta: Övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös administrering. I de flesta av de rapporterade fallen försvann blindheten inom 20 minuter. De flesta patienterna hade fått kemoterapeutiska medel inklusive cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

Hjärtat

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

Sällsynta: Förlängning av QTc-intervallet (inklusive torsades de pointes).

Blodkärl

Vanliga: Blodvallningar.

Mindre vanliga: Hypotension.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hicka.

Magtarmkanalen

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

Lever och gallvägar

Mindre 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).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Lokala reaktioner vid i.v. injektionsstället.

Pediatrik population

Biverkningsprofilen för barn och ungdomar är 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 till (se detaljer nedan).

webbplats www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Det finns endast begränsad erfarenhet om överdosering med ondansetron. I de flesta fall var symtomen liknande de som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderad dos (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 vid fall av överdosering.

Pediatrik population

Pedriatiska 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 vid överdosering av ondansetron. Därför ska adekvat symptomatisk och stödjande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och mycket selektiv 5-hydroxitryptamin HT₃ (5HT₃)-receptorantagonist.

Den exakta 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.

Farmakodynamisk effekt

Ondansetrons roll vid behandling av 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.

Pediatrisk population

CINV

Effekten av ondansetron för att kontrollera kräkningar och illamående inducerat av kemoterapi mot cancer utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1–18 år (S3AB3006). Under behandlingsdagarna med kemoterapi fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² i.v. och ondansetron 4 mg oralt efter 8–12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg i.v. och placebo oralt efter 8–12 timmar. Fullständig kontroll av kräkningar under den värsta dagen av kemoterapin uppnåddes hos 49 % (med 5 mg/m² i.v. och ondansetron 4 mg oralt) och 41 % (med 0,45 mg/kg i.v. och placebo oralt). Efter avslutad kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron som oral vätska 2 gånger dagligen i 3 dagar. Det var ingen skillnad i den totala incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

I en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldern 1–17 år visades fullständig behandlingskontroll över kräkningar under den värsta dagen av kemoterapi hos:

- 73 % av patienterna som fick ondansetron intravenöst med en dos på 5 mg/m² i.v. samtidigt med 2–4 mg dexametason oralt
- 71 % av patienterna som fick ondansetron som oral vätska i en dos på 8 mg samt 2–4 mg dexametason oralt under dagarna med kemoterapi.

Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron som oral vätska 2 gånger dagligen i 2 dagar. Det var ingen skillnad i den totala incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

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

En annan öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A239) undersökte effekten 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 engångsdos ondansetron för förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 670 barn i åldern 1–24 månader (postkonceptionell ålder ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att genomgå elektiv kirurgi i allmän anestesi och hade en ASA status ≤ III. En engångsdos ondansetron 0,1 mg/kg administrerades inom fem minuter efter induktion av anestesin. Andelen deltagare som upplevde åtminstone en period med kräkningar under den 24 timmar långa utvärderingsperioden (ITT) var större för patienter som fick placebo än för dem som fick ondansetron (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har utförts med 1469 manliga och kvinnliga patienter (2–12 års ålder) som genomgick allmän anestesi. Patienterna utvaldes slumpmässigt till antingen intravenösa engångsdoser ondansetron (0,1 mg/kg för barnpatienter med kroppsvikt på 40 kg eller mindre, 4 mg för barnpatienter med kroppsvikt över 40 kg; patientantal = 735) eller placebo (patientantal = 734). Studieläkemedlet administrerades under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter induktion av anestesi. Ondansetron var signifikant effektivare än placebo vid förebyggande av illamående och kräkningar. Resultaten av dessa studier finns sammanfattade i tabell 3.

Tabell 3 Förebyggande och behandling av PONV hos barn – behandlingssvar under en 24-timmarsperiod

Studie	Ändpunkt	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	inga kräkningar	60	47	0,004

CR= inga episoder av kräkningar, ingen akut insatt medicinerings och ingen som lämnade studien

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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 förstapassagemetabolism (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 förstapassagemetabolism 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 (i.m.) som intravenös (i.v.) administrering är likartad, med en distributionsvolym vid steady-state på ca 140 liter. Ekvivalent systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondansetron. Proteinbindningen är måttlig (70–76 %).

Metabolism

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

Eliminering

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

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper

Barn och ungdomar (från 1 månad till 17 år)

Hos barnpatienter i åldern 1–4 månader (n=19) som skulle genomgå kirurgiskt ingrepp var viktnormaliserat clearance ca 30 % långsammare än hos patienter i åldern 5–24 månader (n=22) men jämförbart med patienter i åldern 3–12 år. Halveringstiden hos patienterna i åldersgruppen 1–4 månader var enligt rapporterna i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienterna i åldersgrupperna 5–24 månader och 3–12 år. Skillnaderna i de farmakokinetiska parametrarna hos åldersgruppen 1–4 månader kan delvis förklaras av den högre procenten av total kroppsvätska hos nyfödda och spädbarn och en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel så som ondansetron.

Hos barn i åldern 3–12 år som genomgick elektiv kirurgi i allmän anestesi minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym för ondansetron i jämförelse med de värden som vuxna patienter uppvisade. Båda parametrarna växte lineärt med vikten och vid 12 års ålder närmade sig värdena de värden som unga vuxna uppvisade. När värdena för clearance och distributionsvolym normaliserades med avseende på kroppsvikt, var värdena för dessa parametrar lika mellan de olika åldersgrupperna. Användningen av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektivt vid normalisering av systemisk exponering hos barn.

Farmakokinetiska populationsanalyser utfördes på 428 personer (cancerpatienter, kirurgiska patienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) för ondansetron efter oral eller i.v. dosering på barn och ungdomar jämförbar med vuxnas med undantag av spädbarn i åldern 1–4 månader. Volym var relaterad till åldern och den var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt men inte till ålder med undantag av spädbarn i åldern 1–4 månader. Det är svårt att avgöra om det fanns en ytterligare minskning av clearance relaterad till åldern hos spädbarn 1–4 månader eller endast en naturlig variation till följd av det låga antalet deltagare i denna åldersgrupp. Eftersom patienter under 6 månaders ålder endast får en engångsdos vid PONV är minskat clearance sannolikt inte kliniskt relevant.

Äldre personer

Tidiga fas I-studier på friska, frivilliga äldre visade en smärre åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron. Emellertid resulterade stor interindividuell variabilitet i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 år) och äldre (≥ 65 år) och inga generella skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska prövningar för CINV som skulle stödja en annan doseringsrekommendation för äldre patienter.

Baserat på nyare data gällande ondansetronkoncentrationer i plasma och exponerings-responsmodellering förväntas en större effekt på QTcF hos patienter ≥ 75 år jämfört med yngre vuxna. Specifik doseringsinformation tillhandahålls för patienter över 65 år och över 75 år (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–60 ml/min) minskar både systemisk clearance och distributionsvolym efter intravenös administrering av ondansetron, vilket resulterar i en liten men kliniskt insignifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med svårt nedsatt njurfunktion vilka behövde regelbunden hemodialys (studerade mellan dialystillfällena) visade att farmakokinetiken av ondansetron 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 systemiskt clearance och distributionsvolym (viktjusterad).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölken hos råttor, med en mjölk/plasmakvot 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 under avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Obruten förpackning:
2 ml glasampull: 3 år
4 ml glasampull: 2 år
Polyetenampull (LDPE): 2 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 förvaringsförhållanden 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.

Polyetenampuller (LDPE): Förvaras vid högst 25 °C.

Glasampuller: Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar för utspätt läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Klara glasampuller (Typ I), innehållande 2 ml, 4 ml.
Förpackningsstorlekar 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 5 x 4 ml, 10 x 4 ml.
- Polyetenampuller (LDPE), innehållande 4 ml.
Förpackningsstorlek 20 x 4 ml.

LDPE-ampullerna är specialdesignade för att passa Luer lock- och Luer fit-sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk. Kasta behållaren och eventuella läkemedelsrester efter användning.

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

Överblivet läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Spädning

Ondansetron B. Braun 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

Observera: Injektionsvätskan får inte steriliseras i en autoklav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Tyskland

Postadress:

34209 Melsungen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23137

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2.11.2007 / 7.6.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

3.7.2020