

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää:

Ondansetronihydrokloridihydraattia vastaten 2 mg ondansetronia.

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 4 mg ondansetronia.

Yksi 4 ml:n ampulli sisältää 8 mg ondansetronia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Ondansetron Fresenius Kabi on tarkoitettu solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hallintaan.

Ondansetron Fresenius Kabi on lisäksi tarkoitettu postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen ja hoitoon.

Pediatriset potilaat

Ondansetron Fresenius Kabi on tarkoitettu solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon vähintään kuuden kuukauden ikäisille lapsille sekä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen ja hoitoon vähintään yhden kuukauden ikäisille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Laskimonsisäiseen injektioon tai infuusioon laimentamisen jälkeen.

Laimennusohjeet ennen antoa, ks. kohta 6.6.

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Aikuiset:

Syövän hoidon emetogeenisuus vaihtelee riippuen käytetystä annoksesta, kemoterapiayhdistelmästä ja sädehoito-ohjelmasta. Ondansetron Fresenius Kabin antoreitin ja annoksen pitää olla joustavia välillä 8–32 mg/vrk ja ne valitaan jäljempänä kuvatulla tavalla.

Emetogeeninen kemoterapia ja sädehoito

Emetogeenista kemoterapiaa tai sädehoitoa saaville potilaille ondansetronia voidaan antaa joko laskimoon tai suun kautta.

Suositteltu laskimoon annettava ondansetroniannos on 8 mg hitaana vähintään 30 sekuntia kestäväenä injektiona laskimoon juuri ennen hoidon aloittamista.

Viivästyneen tai pitkittyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisten 24 tunnin jälkeen suositellaan oraalista tai rektaalista antoa.

Anto oraalisesti tai rektaalisesti, ks. ondansetronitablettien ja -peräpuikkojen valmisteyhteenvedot.

Voimakkaasti emetogeeninen kemoterapia, esimerkiksi sisplatiini suurina annoksina

Ondansetroni Fresenius Kabia voidaan antaa kerta-annoksena 8 mg hitaana injektiona laskimoon juuri ennen kemoterapian aloittamista. Yli 8 mg:n ja enintään 16 mg:n annos voidaan antaa vain infuusiona laskimoon laimennettuna 50–100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muita yhteensopivia infuusionesteitä vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona. Yli 16 mg:n kerta-annosta ei pidä käyttää, koska riski QT-välin pitenemiseen kasvaa annoksen suurentuessa (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Voimakkaasti emetogeenisen kemoterapian yhteydessä voidaan antaa 8 mg hitaana vähintään 30 sekuntia kestäväenä injektiona laskimoon ja sen jälkeen kaksi 8 mg:n annosta laskimoon 4 tunnin välein tai jatkuvana infuusiona 1 mg/tunti enintään 24 tunnin ajan.

Ondansetron Fresenius Kabin tehoa voimakkaasti emetogeenisen kemoterapian yhteydessä voidaan parantaa antamalla yksi 20 mg:n laskimonsisäinen kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia ennen kemoterapiaa.

Viivästyneen tai pitkittyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisten 24 tunnin jälkeen suositellaan oraalista tai rektaalista antoa.

Anto oraalisesti tai rektaalisesti, ks. ondansetronitablettien ja -peräpuikkojen valmisteyhteenvedot.

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoito vähintään 6 kk:n ikäisillä lapsilla ja nuorilla:

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon käytetty annos voidaan laskea kehon pinta-alan (body surface area, BSA) tai painon mukaan (ks. jäljempänä). Lapsipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ondansetronia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona laimennettuna 25–50 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6) vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Painon mukaan laskettuna vuorokausiannos on suurempi kuin kehon pinta-alan mukaan laskettuna (ks. kohta 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi pitää laimentaa 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen tai 0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen tai muuhun yhteensopivaan infuusionesteeseen (ks. kohta 6.6) ja antaa laskimoon vähintään 15 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Ondansetron Fresenius Kabin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen lapsille ei ole kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa.

Ondansetron Fresenius Kabin käyttöä sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon lapsille ei ole tutkittu.

Kehon pinta-alan mukainen annostelu:

Ondansetron Fresenius Kabi pitää antaa kerta-annoksena 5 mg/m² laskimoon juuri ennen kemoterapian aloittamista. Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Hoito suun kautta voidaan aloittaa kaksitoista tuntia myöhemmin, ja sitä voidaan jatkaa enintään

5 vuorokauden ajan. Ks. jäljempänä taulukko 1. Vuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisille annettavaa 32 mg:n annosta.

Taulukko 1: Kehon pinta-alaan perustuva annostelu solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun yhteydessä – vähintään 6 kk:n ikäiset lapset ja nuoret^a

Kehon pinta-ala	Päivä 1 ^{b, c}	Päivät 2–6 ^c
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. sekä 2 mg siirappina 12 tunnin kuluttua	2 mg siirappina 12 tunnin välein
≥ 0,6 – ≤ 1,2m ²	5 mg/m ² i.v. sekä 4 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin kuluttua	4 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin välein
> 1,2 m ²	5 mg/m ² tai 8 mg i.v. sekä 8 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin kuluttua	8 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin välein

a Kaikkia lääkemuotoja ei välttämättä ole saatavilla.

b Laskimoon annettu annos ei ylittää 8 mg:aa.

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

Painon mukainen annostelu:

Painon mukaan laskettuna vuorokausiannos on suurempi kuin kehon pinta-alan mukaan laskettuna (ks. kohdat 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi pitää antaa 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon juuri ennen kemoterapian aloittamista. Laskimoon annettu kerta-annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Laskimoon voidaan antaa vielä kaksi annosta 4 tunnin välein. Vuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisille annettavaa 32 mg:n annosta.

Hoito suun kautta voidaan aloittaa kaksitoista tuntia myöhemmin, ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 päivää. Ks. jäljempänä taulukko 2.

Taulukko 2: Painoon perustuva annostelu solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun yhteydessä – vähintään 6 kk:n ikäiset lapset ja nuoret^a

Paino	Päivä 1 ^{b, c}	Päivät 2–6 ^c
≤ 10 kg	Enintään 3 annosta 0,15 mg/kg i.v. 4 tunnin välein	2 mg siirappina 12 tunnin välein
> 10 kg	Enintään 3 annosta 0,15 mg/kg i.v. 4 tunnin välein	4 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin välein

a Kaikkia lääkemuotoja ei välttämättä ole saatavilla.

b Laskimoon annettu annos ei ylittää 8 mg:aa.

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

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 Ondansetron Fresenius Kabin aloitusannos ei saa ylittää 8 mg:aa. Kaikki laskimoon annettavat annokset pitää laimentaa 50–100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6) ja antaa 15 minuutin kestoisena infuusiona.

Aloitusannoksen 8 mg jälkeen voi antaa vielä kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon. Nämä annetaan 15 minuutin kestoisina infuusiona, ja infuusioiden välillä on oltava vähintään 4 tuntia (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Vuorokausiannoksen, annosvälin tai antoreitin muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Ondansetron Fresenius Kabin puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja puoliintumisaika seerumissa merkittävästi pidentynyt potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla ondansetronin kokonaisvuorokausiannos ei saisi ylittää 8 mg:aa.

Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta

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

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

Aikuiset:

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn suositellaan annettavaksi 4 mg:n kerta-annos hitaana injektiona vähintään 30 sekunnin kuluessa laskimoon anestesian induktion yhteydessä.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon suositellaan 4 mg:n kerta-annosta hitaana injektiona vähintään 30 sekunnin kuluessa laskimoon.

Pediatriset potilaat:

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito vähintään 1 kk:n ikäisille lapsille ja nuorille

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn lapsipotilaille yleisanestesiassa tehdyn leikkauksen yhteydessä Ondansetron Fresenius Kabia voidaan antaa kerta-annos 0,1 mg/kg hitaana injektiona laskimoon (vähintään 30 sekunnin ajan) joko ennen anestesiaa, anestesian induktion aikana tai sen jälkeen. Enimmäisannosta 4 mg ei kuitenkaan saa ylittää.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon lapsipotilaille yleisanestesiassa tehdyn leikkauksen yhteydessä Ondansetron Fresenius Kabia voidaan antaa kerta-annos 0,1 mg/kg hitaana injektiona laskimoon (vähintään 30 sekunnin ajan). Enimmäisannosta 4 mg ei kuitenkaan saa ylittää.

Ondansetron Fresenius Kabin käytöstä postoperatiivisen oksentelun hoitoon alle 2-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla tietoa.

Iäkkäät:

Kokemusta Ondansetron Fresenius Kabin käytöstä iäkkäiden potilaiden postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon on rajoitetusti. Yli 65-vuotiaat kemoterapiapotilaat sietävät ondansetronia kuitenkin hyvin.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Vuorokausiannoksen, annosvälin tai antoreitin muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoimintapotilaat

Ondansetron Fresenius Kabin puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja puoliintumisaika seerumissa merkittävästi pidentynyt potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla ondansetronin kokonaisvuorokausiannos (suun kautta tai parenteraalisesti) ei saisi ylittää 8 mg:aa.

Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta

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

4.3 Vasta-aiheet

Samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

Yliherkkyys jollekin valmisteen aineosalle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktioita on havaittu potilailla, jotka ovat yliherkkiä muille selektiivisille 5HT₃-reseptoriantagonisteille.

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

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

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

Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen ondansetronin antoa.

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

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

Potilailla, joille on tehty kitarisa- ja nielurisaleikkaus, pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäiseminen ondansetronilla voi peittää piilevän verenvuodon. Tämän takia näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti ondansetronin annon jälkeen.

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

Pediatriset potilaat:

Pediatrisia potilaita, jotka saavat ondansetronia maksatoksisien kemoterapia-aineiden kanssa, on seurattava tarkoin mahdollisen maksan toiminnanvajauksen varalta.

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Jos annos lasketaan painon mukaan (mg/kg) ja ondansetronia annetaan kolme annosta 4 tunnin välein, vuorokausiannos 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 ei ole havaittu eroja (ks. kohta 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole näyttöä siitä, että ondansetroni indusoisi tai estäisi muiden sen kanssa yleisesti käytettävien lääkeaineiden metaboliaa. Erityisissä interaktiotutkimuksissa on todettu, että ondansetronilla ei ole yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan yhdessä alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, tramadolin, morfiinin, lidokaiinin, tiopentaalin ja propofolin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu maksan sytokromi P-450 -entsyymien, CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2, toimesta. Koska useat entsyymit pystyvät metaboloimaan ondansetronia, yhden entsyymin esto tai aktiivisuuden vähentyminen (esim. CYP2D6:n geneettinen puutos) korvautuu yleensä muilla entsyymeillä, eikä siten merkittävästi muuta ondansetronin kokonaispuhdistumaa ja tarvittavaa annostusta.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia samanaikaisesti QT-väliä pidentävien tai elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavien lääkkeiden kanssa. (Ks. kohta 4.4).

Ondansetronin käyttö QT-väliä pidentävien lääkkeiden kanssa voi pidentää QT-väliä entisestään. Ondansetronin samanaikainen käyttö kardiotoxisien lääkkeiden (esimerkiksi antrasykliinien (kuten doksorubisiinin, daunorubisiinin) tai trastutsumabin), antibioottien (kuten erytromysiinin), sienilääkkeiden (kuten ketokonatsolin), rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaronin) ja beetasalpaajien (kuten atenololin tai timololin) kanssa saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä. (Ks. kohta 4.4).

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) tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI) kanssa). (Ks. kohta 4.4)

Apomorfiini:

Annaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeasteista hypotensiota ja tajunnan menetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

Fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini:

Potilailla, joita hoidettiin tehokkailla CYP3A4-induktoreilla (ts. fenytoiinilla, karbamatsepiinilla ja rifampisiinilla), ondansetronin oraalinen puhdistuma suureni ja ondansetronin pitoisuus veressä pieneni.

Tramadoli:

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat saada lapsia

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on harkittava ehkäisyä.

Raskaus

Epidemiologisista tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella ondansetronin epäillään aiheuttavan orofasiaalisia epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Yhdessä kohorttitutkimuksessa, joka kattoi 1,8 miljoonaa raskautta, ondansetronin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyi huuli- ja/tai suulakihalkion suurentunut riski (3 ylimääräistä tapausta 10 000:ta ondansetronihoitoa saanutta naista kohti; vakioitu suhteellinen riski, 1,24, (95 % CI 1.03–1.48)).

Saatavilla olevat sydämen epämuodostumia koskevat epidemiologiset tutkimukset osoittavat keskenään ristiriitaisia tuloksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia.

Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Ondansetronin on osoitettu kulkeutuvan imettävien eläinten rintamaitoon. Tämän takia suositellaan, etteivät ondansetronia saavat äidit imettäisi lapsiaan.

Hedelmällisyys

Ondansetronin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmien ja yleisyyden mukaan. Yleisyys määritellään 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 ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). 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.

Alla olevat frekvenssit on arvioitu käytettäessä ondansetronin suositeltuja annoksia indikaation ja lääkemuodon mukaan. Haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla todettuun.

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 ($< 1/10\,000$)	Tuntematon
Immuunijärjestelmä					
			Välittömät, toisinaan vakavat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia ¹		
Hermosto					
Päänsärky		Kouristukset, epätavalliset liikkeet (mm. ekstrapyramidaali-reaktiot, kuten	Huimaus nopean i.v.-annon yhteydessä		

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)	Tuntematon
		dystoniset reaktiot, okulogyriset kriisit ja dyskinesia) ²			
Silmät					
			Ohimenevät näköhäiriöt (esim. näön hämärtyminen) pääasiallisesti laskimonsisäisen annon yhteydessä	Ohimenevä näön menetys pääasiallisesti laskimonsisäisen annon yhteydessä ³	
Sydän					
		Rytmihäiriöt, rintakipu, johon saattaa liittyä ST-välin laskua, bradykardia	QTc-ajan pidentyminen (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia)		Sydänlihaskeskemia (ks. kohta 4.4)
Verisuonisto					
	Lämmön tunne tai punastuminen	Hypotensio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina					
		Hikka			
Ruoansulatuselimistö					
	Ummetus				
Maksa ja sappi					
		Oireeton maksaentsyymitasojen nousu ⁴			
Iho ja ihonalainen kudos					
				Toksiset ihoreaktiot (mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi)	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat					
	Paikalliset i.v.-injektiopaikan reaktiot erityisesti toistetussa annostelussa				

1. Anafylaksia voi olla hengenvaarallinen. Yliherkkyysoireita havaittiin myös potilailla, joille on tullut näitä oireita muista selektiivisistä 5-HT₃-reseptorin antagonisteista.

2. Todettu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.

3. Suurin osa ilmoitetuista näön menetyksistä palautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet sisplatiinia sisältäviä kemoterapia-aineita. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.

4. Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Ondansetronin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Useimmissa tapauksissa oireet olivat samanlaisia kuin ne, joita on raportoitu suositteluja annoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Seuraavia vaikutuksia on raportoitu: näköhäiriöt, vaikea ummetus, alhainen verenpaine ja vasovagaaliset tapahtumat, joihin liittyi ohimenevä toisen asteen AV-katkos.

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) pediatria potilastapauksia, joissa oirekuva vastaa serotoniinioireyhtymää.

Hoito

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

Oksetusjuuren käyttöä ondansetronin yliannostuksen hoidossa ei suositella, koska sille tuskin saadaan vastetta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen johdosta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ondansetroni on tehokas ja hyvin selektiivinen 5-HT₃-reseptoriantagonisti. Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa. Kemoterapia-aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-HT:n vapautumista ohutsuolessa ja laukaista oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosoluja 5-HT₃-reseptorien välityksellä.

Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen. Vaguksen afferenttien hermosolujen aktivointi voi myös aiheuttaa 5-HT:n vapautumista area postremassa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla. Tämä voi myös aiheuttaa oksentelua sentraalisen mekanismin kautta. Täten ondansetronin vaikutus sytotoksisen kemoterapian ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa perustuu todennäköisesti 5-HT₃-reseptorien antagonismille sekä perifeerisissä että keskushermoston neuroneissa. Vaikutusmekanismeja postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa ei tunneta, mutta ne saattavat olla osittain yhteisiä niiden vaikutusmekanismien kanssa, joihin solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvoinnin ja oksentelunhoito perustuu.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuuksia.

Ondansetronin vaikutusta opiaattien aiheuttamassa oksentelussa ei ole tutkittu.

Ondansetronin vaikutusta QTc-aikaan selvitettiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumelääkkeellä ja positiivisella kontrollilla (moksifloksasiini) toteutetussa ristikkäistutkimuksessa, jossa oli mukana 58 tervettä aikuista miestä ja naista. Tutkimuksessa käytetyt ondansetroniannokset, 8 mg ja 32 mg, annettiin laskimoon 15 minuutin kestoisena infuusiona. Suurinta tutkittua annosta (32 mg) käytettäessä suurin keskimääräinen (90 %:n luottamusvälin yläraja) ero QTcF-ajassa lumelääkkeen käyttöön nähden oli lähtötilannekorjauksen jälkeen 19,6 (21,5) msek. Pienempää tutkittua annosta (8 mg) käytettäessä suurin keskimääräinen (90 %:n luottamusvälin yläraja) ero QTcF-ajassa lumelääkkeen käyttöön nähden oli lähtötilannekorjauksen jälkeen 5,8 (7,8) msek. Tässä tutkimuksessa ei mitattu yli 480 msek:n QTcF-aikoja eikä QTcF-aika pidentynyt yli 60 msek. EKG:ssä ei todettu merkityksellisiä PR- tai QRS-ajan muutoksia.

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin tehokkuutta syöpähoitona käytetyn solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun yhteydessä arvioitiin kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa tutkimuksessa, johon osallistui 415 iältään 1–18-vuotiasta potilasta (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. Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia siirappina kahdesti päivässä kolmen päivän ajan. Pahimpana kemoterapiapäivänä 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 lääkesiirappina kahdesti päivässä kolmen päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa (S3AB4003) 438 potilaalla (ikä 1–17 vuotta) oksentelu saatiin täysin hallintaan pahimpana kemoterapiapäivänä:

- 73 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin 5 mg/m² laskimoon sekä 2–4 mg deksametasonia suun kautta
- 71 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin 8 mg siirappina sekä 2–4 mg deksametasonia suun kautta kemoterapiapäivinä.

Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia lääkesiirappina 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, 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 neljän ja kahdeksan 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 28). Oksentelu saatiin täysin hallintaan 42 %:lla potilaista.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin kerta-annoksen tehoa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 670 lapsella, jotka olivat iältään 1–24 kuukautta (hedelmöityksen jälkeinen ikä ≥ 44 viikkoa, paino ≥ 3 kg). Tutkimukseen otetuille potilaille tehtiin elektiivinen 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, jolle tuli ainakin yksi oksennuskohtaus 24 tunnin seuranta-ajan kuluessa, oli suurempi lumelääkettä saaneessa ryhmässä verrattuna ondansetronia saaneisiin potilaisiin (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Neljä kaksoissokkoutettua lumekontrolloitua tutkimusta on tehty 1 469:llä mies- ja naispuolisilla potilaalla (2–12 vuotta), joille tehtiin toimenpide yleisanestesiassa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko ondansetronin laskimonsisäinen kerta-annos (0,1 mg/kg pediatriksille potilaille, joiden paino oli korkeintaan 40 kg; 4 mg pediatriksille potilaille, joiden paino oli yli 40 kg; potilaiden lukumäärä = 735) tai lumetta (potilaiden lukumäärä = 734). Tutkimuslääke annettiin vähintään 30 sekunnin kestoisena injektiona, 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 pediatriksilla potilailla – hoitovaste 24 tunnin aikana

Tutkimus	Päätepiste	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 Farmakokineetiikka

Ondansetronin farmakokineettiset ominaisuudet eivät muutu toistuvan annostuksen aikana. Suoraa yhteyttä plasman ondansetronipitoisuuden ja antiemeettisen vaikutuksen välillä ei ole osoitettu.

Imeytyminen

Laskimonsisäinen 4 mg:n ondansetroni-infuusio 5 minuutin aikana saa aikaan noin 65 ng/ml huippupitoisuuden plasmassa.

Jakautuminen

Ondansetronin jakautuminen oraalisen, lihaksensisäisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen oli sama

kuin vakaan tilan jakautumistilavuus eli noin 140 litraa. Ondansetronin anto lihakseen ja laskimoon johtaa samanlaiseen systeemiseen altistukseen. Ondansetroni ei suuresti sitoudu proteiineihin (70–76 %).

Biotransformaatio

Ondansetroni poistuu systeemisestä verenkierrosta pääasiassa maksassa usean entsyymattisen reitin kautta. CYP2D6-entsyymien puutos (debrisiokiinipolymorfismi) ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan.

Eliminaatio

Alle 5 % imeytyneestä annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Puoliintumisaika terminaalivaiheessa on noin 3 tuntia.

Erytispotilasryhmät

Sukupuolierot

Ondansetronin kinetiikassa on osoitettu olevan sukupuolieroja siten, että naisilla oraalisen annoksen imeytyminen on nopeampaa ja määrältään suurempaa ja systeeminen puhdistuma sekä jakautumistilavuus ovat pienempiä (painoon suhteutettuna) kuin miehillä

Lapset ja nuoret (iältään 1 kuukautta–17 vuotta)

Lapsipotilaiden, iältään 1–4 kuukautta (n = 19), joille tehtiin kirurginen toimenpide, puhdistuma suhteutettuna kehon painoon oli noin 30 % hitaampi kuin 5–24 kuukauden ikäisissä lapsissa (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 henkilöstä (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 postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon, alentuneella puhdistumalla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Iäkkäät

Terveillä iäkkäillä vapaaehtoisilla tehdyissä vaiheen I varhaisvaiheen tutkimuksissa havaittiin vähäistä ikään liittyvää puhdistuman vähenemistä sekä pidentynyt ondansetronin puoliintumisaika. Koska tutkittavien välillä esiintyi kuitenkin suurta vaihtelua, nuorten (< 65-vuotiaiden) ja iäkkäiden (≥ 65-vuotiaiden) tutkittavien farmakokineettisissä parametreissa oli huomattavaa päällekkäisyyttä, eikä solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua koskevissa kliinisissä tutkimuksissa mukana olleiden nuorten ja iäkkäiden syöpäpotilaiden välillä kokonaisuudessaan todettu

turvallisuutta ja tehoa koskevia eroja, jotka tukisivat erilaista annostussuositusta iäkkäille. Vaikutuksen QTcF-aikaan oletetaan äskettäisemmän plasman ondansetronipitoisuus- ja altistus-vastemallinnuksen perusteella olevan ≥ 75 -vuotiailla potilailla suurempi verrattuna nuoriin aikuisiin. Yli 65-vuotiaille ja yli 75-vuotiaille potilaille on annettu erityiset annostusohjeet (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 15–60 ml/min), systeeminen puhdistuma sekä jakautumistilavuus ovat pienentyneet ondansetronin iv-annon jälkeen, mikä johtaa lievään, mutta ei kuitenkaan kliinisesti merkittävään eliminaation puoliintumisajan pidentymiseen (5,4 tuntia). Tutkimus vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka tarvitsivat hemodialyysihoitoa (tutkittu dialyysien välillä) osoitti, että ondansetronin farmakokinetiikka ei ollut oleellisesti muuttunut laskimonsisäisen annon jälkeen.

Maksan vajaatoiminta

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ondansetronin systeeminen puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja eliminaation puoliintumisaika pidentynyt (15–32 tuntia).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Ondansetroni ja sen metaboliitit kertyvät rottien rintamaitoon suhteessa maito/plasma = 5,2:1.

Kloonatuilla ihmisen sydänsolujen ionikanavilla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että ondansetroni voi vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla hERG-kaliumionikanavia. Tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Natriumsitraattidihydraatti
Sitruunahappomonohydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ondansetron Fresenius Kabi -injektionestettä ei saa antaa samassa ruiskussa tai infuusiossa muiden lääkkeiden kanssa.

Ondansetron Fresenius Kabi -injektionesteen voi lisätä vain kohdassa 6.6 suositeltuihin infuusionesteisiin.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 4 vuotta.

Injektio: Pakkauksen avaamisen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi.

Infuusio: Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia 25 °C:ssa kohdassa 6.6. mainituissa infuusionesteissä.

Mikrobiologisesti kannalta katsoen valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Nämä eivät yleensä saisi ylittää 24 tuntia 2–8 C:ssa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennettu liuos on säilytettävä valolta suojassa.

6.4 Säilytys

Pidä ampullit ulkopakkauksessa valmisteen suojaamiseksi valolta.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Tyypin I lasiampulli.

2 ml:

Pakkauskoot: 1, 5 ja 10 ampullia

4 ml:

Pakkauskoot: 1, 5 ja 10 ampullia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml voidaan laimentaa seuraaviin infuusionesteisiin:

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

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

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

Ringer-laktaatti

Laimennettu liuos on säilytettävä valolta suojassa.

Huom.:

Ondansetron Fresenius Kabi -injektionesteampulleja ei saa steriloida autoklaavissa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB

SE-751 74 Uppsala

Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21857

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 3.7.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.8.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

7.2.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller:

Ondansetronhydrokloridhydrat motsvarande 2 mg ondansetron.

Varje ampull med 2 ml innehåller 4 mg ondansetron.

Varje ampull med 4 ml innehåller 8 mg ondansetron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Ondansetron Fresenius Kabi är indicerat för behandling av illamående och kräkningar inducerat av kemoterapi och strålbehandling.

Ondansetron Fresenius Kabi är även indicerat som profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrik population

Ondansetron Fresenius Kabi är indicerat för behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi (CINV) för barn som är 6 månader och äldre, samt för profylax och behandling av PONV hos barn som är 1 månad och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

För intravenös injektion eller som intravenös infusion efter spädning.

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

Illamående och kräkningar inducerat av kemoterapi och strålbehandling

Vuxna:

Den emetogena potentialen av cancerbehandlingen beror på dosen samt vilken kombination av kemoterapi och vilket strålbehandlingsschema som används. Administreringsväg och dosen av Ondansetron Fresenius Kabi bör vara flexibla i intervallet 8–32 mg per dag och vald enligt nedan.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling

Ondansetron kan administreras intravenöst eller oralt till patienter som erhåller emetogen kemoterapi eller strålbehandling.

Den rekommenderade intravenösa dosen av ondansetron är 8 mg administrerat som en långsam intravenös injektion under minst 30 sekunder omedelbart före behandling.

Oral eller rektal behandling rekommenderas för att undvika fördröjd eller ihållande emes efter de första 24 timmarna.

För oral eller rektal administrering av ondansetron se produktresumé för ondansetron tabletter respektive suppositorier.

Högemetogen kemoterapi, t.ex. hög dos av cisplatin

Ondansetron Fresenius Kabi kan ges som en singeldos på 8 mg givet som en långsam intravenös injektion omedelbart före kemoterapi. Doser högre än 8 mg och upp till maximalt 16 mg ondansetron får endast ges som intravenös infusion utspädd i 50–100 ml koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska 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).

Vid högemetogen kemoterapi kan en dos på 8 mg ges som långsam intravenös injektion under minst 30 sekunder följt av antingen två ytterligare intravenösa doser på 8 mg med 4 timmars mellanrum eller en kontinuerlig infusion med 1 mg/timme i upp till 24 timmar.

Vid högemetogen kemoterapi kan effekten av Ondansetron Fresenius Kabi förstärkas genom tillägg av 20 mg dexametasonnatriumfosfat som intravenös engångsdos före kemoterapi.

Oral eller rektal behandling rekommenderas för att skydda mot fördröjt eller ihållande emes efter de första 24 timmarna.

För oral eller rektal administrering av ondansetron se produktresumé för ondansetron tabletter respektive suppositorier.

Pediatrisk population

CINV hos barn 6 månader och äldre samt ungdomar:

Dosering för CINV kan räknas ut baserat på kroppsytan (body surface area, BSA) eller vikt – se nedan. I kliniska studier på barn gavs ondansetron som intravenös infusion utspädd i 25–50 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) under minst 15 minuter.

Viktbaserad dosering ger högre daglig total dos än BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi ska spädas med 50 mg/ml glukoslösning eller 9 mg/ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under minst 15 minuter.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier av Ondansetron Fresenius Kabi för profylax av kemoterapiinducerat fördröjt eller förlängt illamående och kräkningar.

Användning av Ondansetron Fresenius Kabi för behandling av strålbehandlingsinducerat illamående och kräkningar hos barn har inte undersökts.

BSA-baserad dosering:

Ondansetron Fresenius Kabi ska ges omedelbart före kemoterapi som en singeldos intravenöst på 5 mg/m². Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

Oral dosering kan starta 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar. Se tabell 1 nedan.

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

Tabell 1: BSA-baserad dosering vid kemoterapiinducerat illamående och kräkningar - barn ≥ 6 månader och ungdomar^a

BSA	Dag 1 ^{b, c}	Dag 2-6 ^c
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg sirap efter 12 timmar	2 mg sirap var 12:e timme
$\geq 0,6$ m ² till $\leq 1,2$ m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	4 mg sirap eller tablett var 12:e timme
> 1,2 m ²	5 mg/m ² eller 8 mg i.v plus 8 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	8 mg sirap eller tablett var 12:e timme

a Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.

b Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

Kroppsviktbaserad dosering:

Viktbaserad dosering ger högre total dygnsdos jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi ska ges omedelbart före kemoterapi som en singeldos intravenöst på 0,15 mg/kg. Den intravenösa singeldosen får inte överstiga 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges i 4-timmars intervall. Den totala dosen över 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Oral dosering kan starta 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar. Se tabell 2 nedan.

Tabell 2: Kroppsviktbaserad dosering vid kemoterapiinducerat illamående och kräkningar - barn ≥ 6 månader och ungdomar^a

Kroppsvikt	Dag 1 ^{b, c}	Dag 2-6 ^c
≤ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v var 4:e timme	2 mg sirap var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v var 4:e timme	4 mg sirap eller tablett var 12:e timme

a Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga

b Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

Äldre

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

För patienter 75 år och äldre ska den initiala intravenösa dosen inte överstiga 8 mg. Alla intravenösa doser ska spädas med 50–100 ml koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas över 15 minuter.

Den initiala dosen på 8 mg kan följas av två ytterligare intravenösa 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 dygnsdos, doseringsintervall eller administreringsväg krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance av Ondansetron Fresenius Kabi reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion. Hos dessa patienter ska en total daglig dos på 8 mg inte överskridas.

Patienter med långsam spartein-/debrisokinmetabolism

Eliminationshalveringstiden för ondansetron är oförändrad hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen erhålls ingen skillnad beträffande koncentrationer av ondansetron vid upprepad dosering jämfört med normalpopulationen. Ingen justering av dygnsdos eller doseringsintervall krävs.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Vuxna:

Förebyggande av PONV

För att förebygga postoperativt illamående och kräkningar är den rekommenderade dosen Ondansetron Fresenius Kabi en engångsdos på 4 mg som långsam intravenös injektion under minst 30 sekunder vid induktion av anestesi.

Behandling av PONV

För behandling av PONV rekommenderas en engångsdos på 4 mg som långsam intravenös injektion under minst 30 sekunder.

Pediatrik population:

Postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad och ungdomar

För att förebygga PONV hos pediatrika patienter som har genomgått kirurgi under allmän anestesi kan en engångsdos Ondansetron Fresenius Kabi administreras som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, under eller efter induktion av anestesi.

För behandling av PONV hos pediatrika patienter som har genomgått kirurgi under allmän anestesi kan en engångsdos Ondansetron Fresenius Kabi administreras som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

Det finns inga data angående användning av Ondansetron Fresenius Kabi som behandling av postoperativ kräkning till barn under 2 år.

Äldre:

Erfarenhet från användning av Ondansetron Fresenius Kabi som profylax och vid behandling av PONV till äldre är begränsad, men hos patienter över 65 år som erhåller kemoterapi tolereras ondansetron väl.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering krävs av dygnsdos, doseringsintervall eller administreringsväg.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion är clearance av Ondansetron Fresenius Kabi signifikant lägre och halveringstid i serum märkbart förlängd. Dygnsdosen hos dessa patienter ska ej överskrida 8 mg (oralt eller parenteralt).

Patienter med långsam spartein-/debrisokinmetabolism

Eliminationshalveringstiden för ondansetron är oförändrad hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen erhålls ingen skillnad beträffande koncentrationer av ondansetron vid upprepad dosering jämfört med normalpopulationen. Ingen justering av dygnsdos eller doseringsintervall krävs.

4.3 Kontraindikationer

Samtidig användning av apomorfin (se avsnitt 4.5).

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Fall av myokardis kemi 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 myokardis kemi.

Hypokalemi och hypomagnesemi ska korrigeras innan ondansetron administreras.

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

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

Hos patienter som genomgått adenotonsillär kirurgi kan profylax för illamående och kräkningar med ondansetron maskera en dold blödning. Därför ska dessa patienter noga följas upp efter behandling med ondansetron.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull (2 ml, 4 ml), d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrik population:

Pediatrika patienter som får ondansetron tillsammans med hepatotoxiska kemoterapeutiska medel ska övervakas noga för nedsatt leverfunktion.

CINV

Vid beräkning av dosen baserad på mg/kg och administrering av tre doser med 4 timmars intervall, kommer den totala dagliga dosen vara högre än om en enda dos på 5 mg/m² följt av en oral dos ges. Någon jämförelse av effekten mellan de två olika sätten att dosera har inte utförts i kliniska prövningar. En jämförelse mellan studier indikerar liknande effekt för båda sätten (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga bevis som tyder på att ondansetron skulle inducera eller inhibera metabolismen av andra läkemedel som ofta administreras tillsammans med ondansetron. Specifika studier har visat att det inte förekommer interaktioner när ondansetron administreras tillsammans med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450-enzym: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Eftersom ondansetron kan metaboliseras av flera olika enzymer kan inhibition eller reducerad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetiskt betingad CYP2D6-brist) normalt kompenseras av andra enzymer och därför förväntas ingen signifikant förändring av totalt clearance av ondansetron eller dosbehov.

Försiktighet ska iakttas när ondansetron administreras med läkemedel som förlänger QT-intervallet eller orsakar elektrolyttrubbningar (se avsnitt 4.4).

Användning av ondansetron med QT-förlängande läkemedel kan resultera i ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner (såsom doxorubicin, daunorubicin) eller trastuzumab), antibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika (t.ex. ketokonazol), antiarytmika (t.ex. amiodaron) och betablockerare (t.ex. atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmier. (Se avsnitt 4.4).

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

Apomorfin:

Baserat på rapporter om kraftig hypotension och medvetslöshet när ondansetron administrerades med apomorfinhydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin:

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

Tramadol:

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka orofaciala missbildningar vid administrering under graviditetens första trimester.

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

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

Ondansetron får inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Studier visar att ondansetron passerar till modersmjölk hos diande djur. Det rekommenderas därför att mammor som erhåller ondansetron inte ammar.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekterna av ondansetron på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I psykomotoriska tester försämrar inte ondansetron prestanda och orsakar inte heller sedering. Inga menliga effekter på dessa aktiviteter förutses med hänsyn till farmakologin hos ondansetron.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs i beaktande. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapportering efter lansering.

Följande frekvenser är en uppskattning vid användning av rekommenderade standarddoser av ondansetron enligt indikation och formulering. Biverkningsprofilen hos barn och ungdomar var jämförbar med den hos vuxna.

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet					
			Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi ¹		
Centrala och perifera nervsystemet					
Huvudvärk		Kramper, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi) ²	Yrsel vid snabb intravenös administrering		
Ögon					

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens
			Övergående synstörningar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid intravenös administrering	Övergående blindhet huvudsakligen vid intravenös administrering ³	
Hjärtat					
		Arytmi, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, bradykardi	QTc-förlängning (inklusive torsades de pointes)		Myokardischemi (se avsnitt 4.4)
Blodkärl					
	Känsla av värme eller rodnad	Hypotension			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum					
		Hicka			
Magtarmkanalen					
	Förstoppning				
Lever och gallvägar					
		Asymtomatisk förhöjning av leverenzym ⁴			
Hud och subkutan vävnad					
				Toxiska hudreaktioner (inklusive toxisk epidermal nekrolys)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället					
	Lokala reaktioner vid i.v. injektionsstället särskilt vid upprepad administrering				

1. Anafylaxi kan vara livshotande. Överkänslighetsreaktioner har också observerats hos patienter som har visat dessa symtom med andra selektiva 5HT₃-antagonister.
2. Observerats utan bestående kliniska följetillstånd.

3. Majoriteten av rapporterade fall av blindhet gick över inom 20 minuter. De flesta hade fått kemoterapeutiska medel, inklusive cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.
4. Dessa händelser observerades vanligen hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med ondansetron. I majoriteten av fallen var symtomen liknande dem som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderade doser (se avsnitt 4.8). Symtom som har rapporterats är synstörningar, kraftig förstoppning, hypotension samt en vasovagal episod med övergående AV-block av grad II.

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

Pediatrisk population

Pediatriska fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats efter oavsiktliga orala överdoser av ondansetron (överstigande uppskattat intag på 4 mg/kg) hos spädbarn och barn mellan 12 månader och 2 år.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron, därför ska lämplig symptomatisk och understödjande behandling ges i fall av misstänkt överdosering.

Användningen av ipecacuanha för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte, eftersom patienter sannolikt inte skulle svara på grund av ondansetrons antiemetiska effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: A04AA01

Ondansetron är en potent, mycket selektiv 5HT₃-receptorantagonist. Den exakta verkningsmekanismen för den antiemetiska effekten är inte känd. Kemoterapeutiska medel och strålbehandling kan orsaka frisättning av 5-HT i tunntarmen, vilket sätter igång en kräkreflex genom aktivering av vagala afferenter via 5HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna

reflex. Aktivering av vagala afferenter kan också orsaka frisättning av 5-HT i area postrema som finns på botten av fjärde ventrikeln i hjärnan, vilket kan framkalla illamående genom en central mekanism. Effekten av ondansetron för behandling av illamående och kräkningar på grund av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling beror antagligen på den antagonistiska effekten på 5HT₃-receptorer på neuron belägna både i det perifera och centrala nervsystemet. Verkningsmekanismen vid postoperativt illamående och kräkningar är inte känd men kan vara liknande den vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.

Ondansetron förändrar inte koncentrationen av prolaktin i plasma.
Ondansetrons roll vid användning mot opiatinducerat illamående är ännu inte fastställt.

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 korrigerig 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 korrigerig 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 vid kontroll av emes och illamående som orsakas av kemoterapi för behandling av cancer bedömdes i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar kemoterapi gavs fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt efter 8–12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt efter 8–12 timmar. Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig kontroll av emes på värsta dagen av kemoterapi var 49 % (5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt). Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Det fanns ingen skillnad i den totala förekomsten eller typ av biverkningar mellan de två behandlingsgrupperna.

En dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldern 1 till 17 år visade fullständig kontroll av emes på värsta dagen av kemoterapi hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m² tillsammans med 2 till 4 mg dexametason oralt
- 71 % av patienterna när ondansetron gavs som sirap i en dos av 8 mg tillsammans med 2 till 4 mg dexametason oralt på dagarna med kemoterapi.

Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 2 dagar. Det fanns ingen skillnad i den totala förekomsten eller typ av biverkningar mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron på 75 barn i åldern 6 till 48 månader undersöktes i en öppen, icke-jämförande, enarmad studie (S3A40320). Alla barn fick tre 0,15 mg/kg doser av intravenöst ondansetron, administrerat 30 minuter före början av kemoterapi och sedan vid fyra och åtta timmar efter den första dosen. Fullständig kontroll av emes uppnåddes hos 56 % av patienterna.

En annan öppen, icke-jämförande, enarmad studie (S3A239) undersökte effekten av en intravenös dos på 0,15 mg/kg ondansetron följt av två perorala ondansetrondoser om 4 mg för barn i åldern < 12 år och 8 mg för barn ≥ 12 år (totalt antal barn n = 28). Fullständig kontroll av emes uppnåddes hos 42 % av patienterna.

PONV

Effekten av en singeldos ondansetron för prevention av postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 670 barn i åldern 1 till 24 månader (ålder efter befruktning ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att genomgå elektiv kirurgi under narkos och hade en ASA status ≤ III. En singeldos ondansetron 0,1 mg/kg administrerades inom fem minuter efter induktion av anestesi. Andelen patienter som kräktes minst en gång under 24-timmar mätperiod var större för patienter som fick placebo än de som fick ondansetron (28 % vs 11 %, p < 0,0001).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har utförts på 1469 manliga och kvinnliga patienter (2 till 12 år) som fick allmän narkos. Patienterna randomiserades till antingen singeldoser av intravenöst ondansetron (0,1 mg/kg för barn som väger 40 kg eller mindre, 4 mg för barn som väger mer än 40 kg, antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet gavs under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter anestesiinduktion. Ondansetron var signifikant mer effektiv än placebo i att förhindra illamående och kräkningar. Resultaten av dessa studier sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3 Förebyggande och behandling av PONV hos pediatrika patienter - Behandlingssvar över 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	ingen emes	60	47	0,004

CR = ingen emes, räddningsmedicin eller utsättning av läkemedlet

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade vid upprepad dosering. Någon direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte visats.

Absorption

En intravenös infusion av 4 mg ondansetron givet över 5 minuter resulterar i en maximal plasmakoncentration på ca 65 ng/ml.

Distribution

Fördelningen av ondansetron efter oral, intramuskulär (i.m.) och intravenös (i.v.) administrering är likartad med en distributionsvolym vid steady state på ca 140 l. Den systemiska exponeringen vid i.m. och i.v. administrering av ondansetron är likvärdig. Ondansetron har inte hög proteinbindningsgrad (70–76 %).

Metabolism

Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst genom hepatisk metabolism via flera olika enzym. Frånvaro av enzymet CYP2D6 (debrisokinpolymorfism) har ingen betydelse för farmakokinetiken av ondansetron.

Eliminering

Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad via urinen. Den terminala halveringstiden är ca 3 timmar.

Särskilda patientpopulationer

Könsskillnader

Kinetiken av ondansetron skilde sig mellan könen. Kvinnor hade snabbare och högre grad av absorption efter en oral dosering samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (viktjusterat).

Barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år)

Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 4 månader (n = 19) som genomgår kirurgi, var viktnormaliserad clearance ungefär 30 % lägre än hos patienter mellan 5 och 24 månader (n = 22), men jämförbar med patienter i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden i patientpopulationen 1 till 4 månader rapporterades vara i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter som var 5–24 månader och 3–12 år gamla. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar i åldersgruppen 1–4 månader kan delvis förklaras av den högre andelen vatten i kroppen hos nyfödda och spädbarn samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel såsom ondansetron.

Hos barn i åldern 3 till 12 år som genomgår kirurgi med allmän narkos, var de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron reducerade i jämförelse med värden för vuxna patienter. Båda parametrarna ökade på ett linjärt sätt med vikt och vid 12 års ålder närmade sig värdena de för yngre vuxna. När clearance och distributionsvolym normaliserades med kroppsvikten var värdena för dessa parametrar likartad mellan de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektivt för att normalisera systemisk exponering hos pediatrika patienter.

Populationsfarmakokinetisk analys utfördes på 428 patienter (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys var systemisk exponering (AUC) av ondansetron efter oral eller intravenös behandling hos barn och ungdomar jämförbart med vuxna, med undantag för spädbarn i åldern 1 till 4 månader. Distributionsvolym var relaterat till ålder och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt men inte åldern med undantag för spädbarn i åldern 1–4 månader. Det är svårt att avgöra om det fanns en ytterligare minskning av clearance relaterat till ålder hos spädbarn från 1 till 4 månader eller bara normala variationer på grund av det låga antalet patienter som studerats i denna åldersgrupp. Eftersom patienter yngre än 6 månaders ålder bara kommer få en enda dos i PONV är en minskad clearance sannolikt inte kliniskt relevant.

Äldre

Tidiga fas I-studier på friska frivilliga äldre visade en liten åldersrelaterad minskning av clearance och ökning av halveringstiden för ondansetron. Stora interindividuelle skillnader resulterade dock i en påtaglig överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 års ålder) och äldre (≥ 65 års ålder) individer och inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska studier på CINV för att stödja annan dosering för äldre. Nyare plasmakoncentrationssmodeller och dos-responsmodeller för ondansetron förutspår en större effekt på QTcF för patienter ≥ 75 års ålder jämfört med unga vuxna. Det finns särskild doseringsinformation för patienter över 65 års ålder och över 75 års ålder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–60 ml/min) hade reducerad systemisk clearance och distributionsvolym efter i.v. administrering av ondansetron, vilket resulterade i en liten, men ej kliniskt signifikant, ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med svårt nedsatt njurfunktion som regelbundet fick hemodialys visade att farmakokinetiken av ondansetron i princip var oförändrad efter intravenös administrering.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion var systemisk clearance av ondansetron markant reducerad och eliminationshalveringstiden förlängd (15–32 timmar).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Ondansetron och dess metaboliter ackumulerades i mjölken hos råttor i mjölk/plasma-förhållandet 5,2:1.

En studie med klonade humana jonkanaler från hjärta visar att ondansetron har förmåga att påverka repolariseringen i hjärtat genom blockad av hERG-kaliumkanaler. Resultatens kliniska relevans är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ondansetron Fresenius Kabi får inte administreras i samma spruta eller infusion som något annat läkemedel.

Ondansetron Fresenius Kabi får endast blandas med de infusionslösningar som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad: 4 år

Injektion: Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

Infusion: Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 48 timmar vid 25 °C med de infusionslösningar som anges i avsnitt 6.6.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionsvätskan användas omedelbart. Om den ej används omedelbart är användaren ansvarig för lagringstider och förhållanden före användning. Dessa ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C–8 °C, om inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Utspädd lösning ska förvaras i skydd från ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Glasampuller typ I.

2 ml:

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 ampuller.

4 ml:

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml kan spädas med följande infusionsvätskor:

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

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

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

Ringers laktatlösning

Utspädd lösning ska skyddas från ljus.

Observera:

Ondansetron Fresenius Kabi injektionsampuller får inte autoklaveras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
SE-751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21857

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 3.7.2007

Datum för den senaste förnyelsen: 1.8.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

7.2.2022

