

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Bluefish 8 mg tabletti, suussa hajoava

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 8 mg ondansetronia.

Apuaineet: Aspartaami (E951) 1,76 mg per tabletti.
Sorbitoli (E420), jota on korkeintaan 16,884 mg per tabletti.
Glukoosi ja rikkidioksidi (E220).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava.

Valkoinen, litteä, pyöreä, viistoreunainen tabletti.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon sekä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn aikuisilla.

Pediatriset potilaat:

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon ≥ 6 kk:n ikäisillä lapsilla.
Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon ≥ 1 kk:n ikäisillä lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Suun kautta. Aseta suussa hajoava tabletti kielen päälle, missä se hajoaa muutamassa sekunnissa.

Eri annostusohjeita tulee noudattaa käyttämällä soveltuvia vahvuuksia ja valmistemuotoja.

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Aikuiset:

Syövän hoidon pahoinvointia ja oksentelua aiheuttava (emeettinen) vaikutus vaihtelee annoksen sekä käytettyjen solunsalpaaja- ja sädehoitoyhdistelmien mukaan. Ondansetronin antotapa ja annos vaihtelevat ja ne valitaan alla olevan mukaisesti.

Emeettinen kemoterapia ja sädehoito:

Potilaille, jotka saavat emeettistä kemoterapiaa tai sädehoitoa, annetaan ondansetronia suun kautta tai laskimoon.

Suurimmalle osalle potilaista, jotka saavat emeettistä kemoterapiaa tai sädehoitoa, ondansetronia annetaan laskimoon välittömästi ennen hoitoa, minkä jälkeen annetaan 8 mg suun kautta joka 12. tunti.

Anto suun kautta: 8 mg 1 - 2 tuntia ennen hoidon aloittamista, minkä jälkeen 8 mg 12 tunnin kuluttua.

Pitkittyneen tai viivästyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisen vuorokauden jälkeen ondansetronin antamista jatketaan suun kautta vielä 5 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Suositeltu oraalinen annos on 8 mg kahdesti vuorokaudessa.

Voimakkaasti emeettinen kemoterapia:

Voimakkaasti emeettistä kemoterapiaa, esim. suuria annoksia sisplatiinia, saaville potilaille voidaan ondansetronia antaa laskimonsisäisesti.

Pitkittyneen tai viivästyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisen vuorokauden jälkeen ondansetronin antamista jatketaan suun kautta vielä 5 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Suositeltu oraalinen annos on 8 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lapset (yli 2-vuotiaat) ja nuoret (< 18 vuotta):

Tietoja ondansetronin käytöstä lasten lääkkeeksi on vähän. Yli 2-vuotiaille lapsille voidaan antaa kerta-annos 5 mg/m² yli 15 minuuttia kestäväenä injektiona laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidoa, minkä jälkeen annetaan 4 mg suun kautta 12 tunnin kuluttua. Oraalista kehon pinta-alan mukaan määrättyä annostusta jatketaan vielä 5 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Lapsia, joiden kehon kokonaispinta-ala on 0,6-1,2 m², hoidetaan annoksella 4 mg kahdesti vuorokaudessa, ja lapsille, joiden kehon kokonaispinta-ala on yli 1,2 m² annetaan 8 mg kahdesti vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat:

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu ≥ 6 kk:n ikäisillä lapsilla ja nuorilla: Annos solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa voidaan laskea kehon pinta-alan (body surface area, BSA) tai painon mukaan (ks. jäljempänä). Painon mukaan laskettuna päivittäinen kokonaisannos on korkeampi kuin BSA:n mukaan laskettuna – ks. kohdat 4.4 ja 5.1. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatavaa tutkimustietoa ei ole saatavilla ondansetronin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatavaa tutkimustietoa ei ole saatavilla ondansetronin käytöstä lapsilla sädehoidon aiheuttamassa pahoinvoinnissa ja oksentelussa.

Annostelu kehon pinta-alan mukaan:

Ondansetroni tulee antaa 5 mg/m²:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa 5 päivän ajan (ks. taulukko 1 alla).

Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisille tarkoitettua 32 mg:n annosta.

Taulukko 1: BSA:n mukainen annostelu solunsalpaajahoidoon - Lapset iältään ≥ 6 kk ja nuoret

| BSA | Päivä 1 ^(a,b) | Päivä 2-6 ^(b) |
|---------------------------|---|--|
| < 0,6 m ² | 5 mg/m ² i.v. plus 2 mg siirappia 12 tunnin kuluttua | 2 mg siirappia 12 tunnin välein |
| $\geq 0,6$ m ² | 5 mg/m ² i.v. plus 4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin kuluttua | 4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein |

a Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

b Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Annostelu painon mukaan:

Painon mukaan laskettuna päivittäinen kokonaisannos on korkeampi kuin BSA:n mukaan laskettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ondansetroni tulee antaa 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Kaksi lisäannosta laskimoon voidaan antaa 4 tunnin välein. Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta. Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa 5 päivän ajan (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Painon mukainen annostelu solunsalpaajahoitoon - Lapset iältään ≥ 6 kk 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 siirappia 12 tunnin välein |
| > 10 kg | ad 3 x 0,15 mg/kg 4 tunnin välein | 4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein |

a Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

b Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Iäkkäät:

Ondansetroni on hyvin siedetty yli 65-vuotiailla potilailla. Annoksen, antotiheyden tai antotavan muutokset eivät ole tarpeen.

Ks. myös ”Erityiset potilasryhmät”.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

Aikuiset:

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ondansetronia voidaan antaa suun kautta tai injektiona laskimoon.

Anto suun kautta:

16 mg tunti ennen anestesiaa.

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 8 mg tunti ennen anestesiaa, minkä jälkeen annetaan kaksi 8 mg:n annosta kahdeksan tunnin välein.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ilmetessä suositellaan laskimonsisäistä hoitoa.

Lapset (yli 2-vuotiaat) ja nuoret (< 18 vuotta):

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon suositellaan hidasta injektiota laskimoon.

Pediatriset potilaat:

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu lapsilla iältään ≥ 1 kk ja nuorilla

Oraaliset valmisteet:

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa ondansetronia olisi annettu suun kautta postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon. Tähän tarkoitukseen suositellaan hidasta injektiota laskimoon.

Injektio:

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn lapsille, joille leikkaus suoritetaan yleisanestesiassa, voidaan antaa kerta-annos ondansetronia hitaana injektiona laskimoon (vähintään 30 sekuntia) annoksella 0,1 mg/kg ja enintään 4 mg joko ennen anestesian aloittamista, sen aikana tai anestesian aloittamisen jälkeen.

Ondansetronin käytöstä postoperatiivisen oksentelun hoidossa alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole kokemusta.

Iäkkäät:

Tietoja ondansetronin käytöstä iäkkäiden potilaiden postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa on vähän. Ondansetroni on kuitenkin hyvin siedetty yli 65-vuotiailla kemoterapiaa saavilla potilailla.

Ks. myös ”Erityiset potilasryhmät”.

Erityiset potilasryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta:

Vuorokausiannostuksen, antotiheyden tai antotavan muuttaminen ei ole tarpeen.

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi vähentynyt ja puoliintumisaika seerumissa merkittävästi pitkittynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt.

Vuorokausiannoksen ei tulisi ylittää 8 mg:aa näillä potilailla.

Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta:

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla henkilöillä, joilla sparteiinin ja debrisokiinin aineenvaihdunta on hidastunut. Näin ollen lääkkeen toistuva anto ei altista tähän ryhmään kuuluvia potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista.

Vuorokausiannostuksen tai antotiheyden muuttaminen ei ole tarpeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (ondansetronille) tai muille selektiivisille 5-HT₃-reseptoriagonisteille (esim. granisetronille tai dolasetronille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. Samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktioita on raportoitu potilailla, joilla on esiintynyt yliherkkyysreaktioita myös muille selektiivisille 5-HT₃-reseptoriagonisteille.

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

Hyvin harvoin ja lähinnä laskimoon annon yhteydessä ondansetronin käytön yhteydessä on raportoitu esiintyneen ohimeneviä EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pitenemistä. Tämän vuoksi on noudatettava varovaisuutta annettaessa ondansetronia potilaille, joilla on sydämen rytmihäiriöitä tai johtumishäiriöitä tai potilaille, jotka saavat rytmihäiriölääkkeitä tai beetasalpaajia, sekä potilaille, joilla on merkittäviä elektrolyyttihäiriöitä.

Pediatriset potilaat:

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

Lapsipotilaita, jotka saavat ondansetronia maksatoksisien kemoterapia-aineiden kanssa, on seurattava tarkoin mahdollisen maksan toiminnanvajausten varalta.

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu:

Kun annos lasketaan mg/kg:n mukaan ja annostus on 3 annosta 4 tunnin välein, päivittäinen kokonaisannos on korkeampi kuin jos annetaan yksi 5 mg/m²:n kerta-annos ja sen jälkeen yksi annos

suun kautta. Näiden kahden eri annostelutavan välistä tehoa ei ole vertailtu kliinisissä tutkimuksissa. Tutkimusten välinen vertailu osoittaa molempien annostelutapojen samanlaisen tehon (ks. kohta 5.1).

Apuainevaroitukset:

Aspartaami, joka sisältää fenyylylalaniinin lähteen. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyylyliketonuria, koska aspartaami metaboloituu fenyylylalaniiniksi.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä, sillä se sisältää sorbitolia, mannitolia ja glukoosia.

Mansikka-aromi sisältää rikkidioksidia (E220), joka voi harvoin aiheuttaa vaikeita yliherkkyysoireita ja bronkospasmeja.

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 alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, propofolin ja tiopentaalin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu maksan sytokromi P-450 -entsyymien, CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2, välityksellä. 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.

Apomorfiini: Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikea-asteista hypotoniaa ja tajunnanmenetystä. 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 4-kertaisesti ja ondansetronin pitoisuus veressä pieneni merkittävästi. Ondansetronin annoksen muuttaminen on todennäköisesti tarpeen.

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

Ondansetronin käyttö QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa voi edelleen pidentää QT-aikaa. Ondansetronin käyttö sydäntoksisien lääkkeiden (esim. antrasykliinien) kanssa voi lisätä arytmiariskiä (ks. kohta 4.4).

4.6 Raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat saada lapsia

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on harkittava ehkäisyä.

Raskaus

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

Yhdessä kohorttitutkimuksessa, joka kattoi 1,8 miljoonaa raskautta, ondansetronin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyi huuli- ja/tai suulakihalkion suurentunut riski (3 ylimääräistä

tapausta 10 000:ta ondansetronihoitoa saanutta naista kohti; vakioitu suhteellinen riski, 1,24, (95 % CI 1,03-1,48)).

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

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia.

Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Ondansetronin on osoitettu kulkeutuvan imettävien eläinten rintamaitoon. Tämän takia suositellaan, etteivät Ondansetron Bluefish -suussa hajoavia tabletteja saavat äidit imettäisi lapsiaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ondansetron Bluefish -suussa hajoavilla tableteilla ei ole ollut vaikutusta suorituskykyyn tai vireyteen psykomotoriikkaa mittaavissa testeissä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan ja ne on jaoteltu seuraaviin yleisyysluokkiin: Hyvin yleiset: $\geq 1/10$; Yleiset: $\geq 1/100$, $< 1/10$; Melko harvinaiset: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; Harvinaiset: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$; Hyvin harvinaiset: $< 1/10\ 000$ mukaan lukien yksittäiset tapaukset. Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittatapahtumat ovat yleensä ilmenneet kliinisissä tutkimuksissa. Lumelääkkeellä esiintyneet haittavaikutukset on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset haittatapahtumat ovat yleensä ilmenneet markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyydet on arvioitu ondansetronin indikaation ja lääkemuodon mukaisilla suositusannoksilla.

Sydän

Melko harvinaiset: rytmihäiriöt, rintakipu, johon saattaa liittyä ST-välin laskua, bradykardia.

Hyvin harvoin on raportoitu ohimeneviä EKG-muutoksia mukaan lukien QT-ajan pidentyminen.

Hermosto

Hyvin yleiset: Päänsärky

Melko harvinaiset: kouristuskohtauksia, liikehäiriöitä mukaan lukien ekstrapyramidaalisia reaktioita (kuten okulogyrisia kriisejä, dystonisia reaktioita ja dyskinesiaa) on havaittu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: hikka

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ummetus

Verisuonisto

Yleiset: lämmön tunne tai punastuminen

Melko harvinaiset: hypotensio

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: Välittömät, toisinaan vakavat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia.

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: oireeton maksaentsyymiarvojen kohoaminen.

Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

Harvinaiset: Huimaus i.v. annon aikana, mikä on useimmiten ehkäistävissä tai korjattavissa infuusion antoaikaa pidentämällä.

Silmät

Harvinaiset: ohimenevät näköhäiriöt (esim. näön sumentuminen) laskimonsisäisen annon aikana
Hyvin harvinaiset: ohimenevä näön menetys lähinnä laskimonsisäisen annon aikana.

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tällä hetkellä ondansetronin yliannostuksen vaikutuksista on hyvin vähän tietoa. Pieni määrä potilaita on kuitenkin saanut yliannoksen ondansetronia. Seuraavia vaikutuksia on raportoitu: näköhäiriöt, vaikea ummetus, alhainen verenpaine ja vasovagaaliset tapahtumat, joihin liittyi ohimenevä toisen asteen AV-katkos. Kaikissa tapauksissa oireet hävisivät täysin. Ondansetronille ei ole erityistä vastalääkettä. Yliannostusta epäiltäessä potilaalle on tämän takia tarvittaessa annettava sopivaa oireenmukaista tukihoidoa.

Oksetusjuuren käyttöä ondansetronin yliannostuksen hoidossa ei suositella, koska vastetta ei todennäköisesti saada ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen vuoksi.

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.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Serotoniini (5HT₃)-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 5HT:n vapautumista ohutsuolessa ja laukaista oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosoluja 5HT₃-reseptorien välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen. Vaguksen afferenttien hermosolujen aktivointi voi myös aiheuttaa 5HT:n vapautumista area postrema, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla. Tämä voi myös aiheuttaa oksentelua sentraalisen mekanismin kautta. Täten ondansetronin vaikutus sytotoksisen kemoterian ja sädehoidon

aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa perustuu todennäköisesti 5HT₃-reseptorien antagonismille sekä perifeerisissä että keskushermoston neuroneissa. Vaikutusmekanismia postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa ei tunneta, mutta yhteisiä reittejä sytotoksisen kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa saattaa olla.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuuksia.

Ondansetronin vaikutusta opiaattien aiheuttamassa oksentelussa ei ole tutkittu.

Pediatriset potilaat:

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin tehoa syövän kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa arvioitiin randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa 415 potilaalla iältään 1-18 vuotta. Kemoterapiapäivinä potilaat saivat joko ondansetronia 5 mg/m² i.v. + 8-12 tunnin kuluttua 4 mg p.o. tai ondansetronia 0,45 mg/kg i.v. + 8-12 tunnin kuluttua plaseboa p.o. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 3 päivän ajan.

Oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä 49 %:lla potilaista annostuksella 5 mg/m² i.v. + ondansetroni 4 mg p.o. ja 41 %:lla annostuksella 0,45 mg/kg i.v. + plasebo p.o.

Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 3 päivän ajan.

Randomoidussa plasebo-kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 438 potilaalla iältään 1-17 vuotta oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä 73 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin laskimoon annoksella 5 mg/m² yhdessä 2-4 mg p.o. deksametasonin kanssa ja 71 %:lla kun ondansetronia annettiin siirappina annoksella 8 mg + 2-4 mg p.o. deksametasonia kemoterapiapäivinä. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 2 päivän ajan.

Ondansetronin tehoa tutkittiin 75 lapsella iältään 6-48 kuukautta avoimessa, ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa. Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n annosta ondansetronia laskimoon, annettuna 30 min ennen solunsalpaajahoidon aloitusta ja sen jälkeen 4 ja 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Oksentelu saatiin kokonaan kuriin 56 %:lla potilaista.

Toisessa avoimessa ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa 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 kokonaan kuriin 42 %:lla potilaista.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy

Ondansetronin kerta-annoksen tehoa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin randomoidussa, plasebo-kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 670 lapsella iältään 1-24 kuukautta (hedelmöityksen jälkeinen ikä ≥ 44 viikkoa, paino ≥ 3 kg). Tutkimukseen otetuille potilaille oli tarkoitus tehdä elektiiivinen kirurginen toimenpide yleisanestesiassa ja heillä oli ASA-status ≤ III. Ondansetronin kerta-annos 0,1 mg/kg annettiin 5 minuutin kuluessa anestesian induktiosta. Se osa potilaista, jolle tuli ainakin yksi pahoinvointikohtaus 24 tunnin seuranta-ajan kuluessa, oli suurempi plaseboa saaneilla potilailla verrattuna ondansetronia saaneisiin potilaisiin (28 % vs. 11 %, p <0,0001).

5.2 Farmakokinetiikka

Oraalisen annon jälkeen ondansetroni imeytyy nopeasti. Huippupitoisuus plasmassa, noin 30 ng/ml, saavutetaan noin 1,5 tunnissa 8 mg:n annoksen jälkeen. Siirappi- ja tablettivalmisteet ovat bioekvivalentteja ja niiden absoluuttinen oraalinen hyötyosuus on 60 %. Ondansetronin jakautuminen oraalisen, laskimonsisäisen tai lihaksensisäisen annon jälkeen oli sama kuin vakaan tilan jakautumistilavuus eli noin 140 litraa ja terminaalinen puoliintumisaika noin 3 tuntia. Ondansetroni sitoutuu proteiineihin vain vähän (70–76-prosenttisesti) ja se poistuu systeemisestä verenkierrosta

pääasiassa metaboloitumalla maksassa useiden entsyymien välityksellä. Alle 5 % imeytyneestä annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsan kautta. CYP2D6-entsyymien puuttuminen (debrisokiinipolymorfismi) ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan. Ondansetronin farmakokineettiset ominaisuudet pysyvät muuttumattomina toistuvien annosten jälkeen.

Tutkimukset iäkkäillä terveillä vapaaehtoisilla ovat osoittaneet lievää, mutta kliinisesti merkityksetöntä, iästä riippuvaa nousua sekä oraalisisä biologisessa hyötyosuudessa (65 %) että puoliintumisajassa (5 tuntia). 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 kk – 17 vuotta)

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

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

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 74 syöpäpotilaalle, iältään 6-48 kuukautta ja 41 kirurgiselle potilaalle, iältään 1-24 kuukautta, jotka olivat saaneet ondansetronia laskimoon.

Populaatiofarmakokineettisiin parametreihin perustuen ikäryhmässä 1-48 kk ondansetroniannostuksella 0,15 mg/kg i.v. kolme annosta annettuna joka neljäs tunti saavutetaan systeeminen altistus (AUC), joka on verrattavissa 5-24 kuukauden ikäisten kirurgisten lapsipotilaiden altistukseen. Tällä samalla annostuksella saavutettiin samanlainen altistus myös syöpäpotilailla (ikä 4-18 vuotta) ja kirurgisilla potilailla (ikä 3-12 vuotta), kuten taulukosta C ilmenee. Tämä altistus (AUC) vastaa aiemmin kuvattua altistumisen ja tehon suhdetta syöpää sairastavilla lapsipotilailla, joilla vaste saavutettiin 50 % - 90 % potilaista ja AUC oli 170 - 250 ng.h/ml.

Taulukko C. Farmakokinetiikka lapsipotilailla iältään 1 kk - 18 vuotta

| Tutkimus | Potilaat (i.v.-annos) | Ikä | N | AUC (ng.h/ml) | CL (l/h/kg) | V _{d_{ss}} (l/kg) | T _{1/2} (h) |
|---|---|-----------|-----|-----------------------|----------------|---------------------------------------|-------------------------|
| | | | | Geometrisen keskiarvo | | | Keski- arvo |
| S3A40319 ¹ | Kirurgia (0,1 tai 0,2 mg/kg) | 1 - 4 kk | 19 | 360 | 0,401 | 3,5 | 6,7 |
| S3A40319 ² | Kirurgia (0,1 tai 0,2 mg/kg) | 5 - 24 kk | 22 | 236 | 0,581 | 2,3 | 2,9 |
| S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3} | Syöpä/kirurgia (0,15 mg/kg q ^{4h} / 0,1 tai 0,2 mg/kg) | 1 - 48 kk | 115 | 257 | 0,582 | 3,65 | 4,9 |
| S3KG02 ⁴ | Kirurgia (2 mg tai 4 mg) | 3 - 12 v | 21 | 240 | 0,439 | 1,65 | 2,9 |

| | | | | | | | |
|---------|--|----------|----|-----|-------|-----|-----|
| S3A.150 | Syöpä (0,15 mg/kg q ^{4h}) | 4 - 18 v | 21 | 247 | 0,599 | 1,9 | 2,8 |
|---------|--|----------|----|-----|-------|-----|-----|

- 1 Ondansetroni kerta-annos laskimoon: 0,1 tai 0,2 mg/kg
- 2 Populaatiofarmakokineettiset potilaat: 64 % syöpäpotilaita ja 36 % kirurgisia potilaita.
- 3 Populaatioluvut arvioita; AUC perustuu annokseen 0,15 mg/kg.
- 4 Ondansetroni kerta-annos laskimoon: 2 mg (3-7-vuotiaat) tai 4 mg (8-12-vuotiaat)

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

Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ondansetronin systeeminen puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja eliminaation puoliintumisaika pidentynyt (15–32 tuntia) ja oraalisen annoksen biologinen hyväksikäytettävyys on lähes 100 %, koska ensikierron metabolia on vähentynyt.

Yli 8 mg:n annoksilla ondansetronin systeeminen altistus suhteessa annokseen on suurempi. Tämä viittaa ensikierron metabolian vähenemiseen suuremmilla oraalilla annoksilla. Ruoka suurentaa hieman biologista hyötyosuutta oraalisen annoksen jälkeen, mutta antasideilla ei ole vastaavaa vaikutusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä karsinogeenisuutta 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.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Aspartaami (E951)
 Krosprovidoni tyyppi B
 Magnesiumstearaatti
 Mikrokiteinen selluloosa
 Pharmaburst TM C1 (mannitoli E421, sorbitoli E420, krosprovidoni tyyppi A ja kolloidinen piidioksidi)
 Mansikka-aromi (glukoosi, maltodekstriini, arabikumi E414, 2,3 % ja rikkidioksidi E220)
 Natriumstearyyilifumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ondansetron Bluefish -suussa hajoavat tabletit on pakattu yksittäispakattuihin läpipainopakkauksiin (OPA/Alu/PVC-Alu), joissa on 6x1, 10x1, 14x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

24480

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.2.2010/30.10.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.12.2019