

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä sisältää:

Ondansetronihydroklorididihydraattia vastaten 2 mg ondansetronia.

Yksi 2 ml:n ampulli sisältää 4 mg ondansetronia.

Yksi 4 ml:n ampulli sisältää 8 mg ondansetronia.

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

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.

Suosittelua laskimoon annettava ondansetroniannos on 8 mg hitaana vähintään 30 sekuntia kestävästä 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 kestävästä 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 kestävästä injektiona laskimoon ja sen jälkeen kaksi 8 mg:n annosta laskimoon 4 tunnin välein tai jatkuvana infuusiona 1 mg/ml 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 kestävästä 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 kestävästä infuusiona.

Ondansetron Fresenius Kabin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen lapsille ei ole kontrolloidusta 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.

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

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Vuorokausiannoksen, annosvälin tai antoreitin muuttaminen ei ole tarpeen.

Maksan vajaatoimintapotilaat

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 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.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy

Aikuiset

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.

Eritysisryhmät

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-reseptori antagonisteille.

Hengitysteihin kohdistuvat hättävähäiriöt 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.

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 2,3 mmol (tai 53,5 mg) natriumia annosta kohti. Potilaiden, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota, on otettava tämä huomioon.

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 vertailu 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 atenolin 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:

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeasta hypotensiosta 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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$). Hyvin yleisiä, yleisiä ja melko harvinaisia tapahtumia koskevat tiedot on saatu pääasiassa kliinisistä tutkimuksista. Esiintymistiheys plaseboryhmässä on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset tapahtumat on yleensä saatu markkinoille tulon jälkeisen spontaanin haittavaikutusraportoinnin perusteella.

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

Hyvin yleiset (≥ 1/10)	Yleiset (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinaiset (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinaiset (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinaiset (< 1/10 000)
		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)	
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. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Ondansetronin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Useimmissa tapauksissa oireet olivat samanlaisia kuin ne, joita on raportoitu suositeltuja annoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Seuraavia vaikutuksia on raportoitu: näköhäiriöt, vaikea ummetus, alhainen verenpaine ja vasovagaaliset tapahtumat, joihin liittyy 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 postrema, 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.

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). 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 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 \leq III. Ondansetronin kerta-annos 0,1 mg/kg annettiin 5 minuutin kuluessa anestesian induktiosta. Se osa potilaista, jolle tuli ainakin yksin pahoinvointikohtaus 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 pediatriisille potilaille, joiden paino oli korkeintaan 40 kg; 4 mg pediatriisille potilaille, joiden paino oli vähintään 40 kg; potilaiden lukumäärä = 735) tai lumetta (potilaiden lukumäärä = 734). 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 pediatriisilla potilailla – hoitovaste 24 tunnin aikana

Tutkimus	Päätepiste	Ondansetroni %	Lume %	p-arvo
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	ei pahoinvointia	64	51	0,004
S3GT11	ei pahoinvointia	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 entsyymaattisen reitin kautta. CYP2D6-entsyymin puutos (deprisokiinipolymorfismi) ei vaikuta ondansetronin farmakokineetiikkaan.

Eliminaatio

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

Erityispotilasryhmät

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 potilailla 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 ylittä 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

26.8.2019