

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Kalceks 2 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää ondansetronihydrokloridihydraattia määrän, joka vastaa 2 mg ondansetronia. Yksi 2 ml:n ampulli liuosta sisältää ondansetronihydrokloridihydraattia määrän, joka vastaa 4 mg ondansetronia.

Yksi 4 ml:n ampulli liuosta sisältää ondansetronihydrokloridihydraattia määrän, joka vastaa 8 mg ondansetronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml liuosta sisältää 3,52 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (inj./inf.).

Kirkas, väritön liuos, ei ole näkyviä hiukkasia.

Osmolaliteetti on 270–310 mOsmol/kg.

Liuoksen pH on 3,0–4,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Ondansetroni on tarkoitettu solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon sekä leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn ja hoitoon.

Pediatriset potilaat

Ondansetroni on tarkoitettu **yli 6 kuukauden ikäisten lasten ja nuorten** solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon.

Ondansetroni on tarkoitettu **yli 1 kuukauden ikäisten lasten ja nuorten** leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn ja hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Solunsalpaajahoidon tai sädehoidon emeettinen vaikutus riippuu annoksesta ja hoito-ohjelmasta. Annostuksen tulee perustua emeettisen vaikutuksen voimakkuuteen.

Ondansetroni on saatavana myös peräsuoleen ja/tai suun kautta annosteltavassa muodossa, jolloin annostus voidaan säätää yksilöllisesti. Anto peräsuoleen tai suun kautta, katso lisätiedot kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvedosta.

Aikuiset

Solunsalpaajien tai sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Suositteltu annos on 8 mg ondansetronia laskimoon (i.v.) tai lihakseen (i.m.) juuri ennen solunsalpaajahoitoa tai sädehoitoa.

Hyvin voimakasta pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä aloitusannos voi olla enintään 16 mg laskimonsisäisenä infuusiona vähintään 15 minuutin kuluessa.

Kerta-annos ei saa ylittää 16 mg:aa QT-ajan annoksesta riippuvaisen pitenemisen riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Ondansetronin tehoa voidaan parantaa hyvin voimakasta pahoinvointia aiheuttavan solunsalpaajahoidon yhteydessä antamalla lisäksi 20 mg:n kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia ennen solunsalpaajahoitoa.

Yli 8 mg:n ja enintään 16 mg:n laskimonsisäiset annokset tulee laimentaa 50–100 ml:aan 0,9prosenttista natriumkloridia (9 mg/ml) tai 5-prosenttista glukoosiliuosta (50 mg/ml) infuusiota varten tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä liuosta varten (ks. kohta 6.6) ja antaa infuusiona vähintään 15 minuutin kuluessa.

Ondansetronin 8 mg:n annoksia ja sitä pienempiä annoksia ei tarvitse laimentaa, ja ne voidaan antaa hitaana injektiona lihakseen tai infuusiona laskimoon vähintään 30 sekunnin kuluessa.

Ondansetronin aloitusannoksen jälkeen voidaan antaa kaksi ylimääräistä 8 mg:n annosta laskimoon tai lihakseen 2–4 tunnin annosvälillä tai jatkuvana infuusiona 1 mg/tunti enintään 24 tunnin ajan.

Viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon ensimmäisten 24 tunnin jälkeen suositellaan suun kautta tai peräsuoleen annettavaa ondansetronia.

Enimmäisvuorokausiannos aikuisille on 32 mg.

Leikkauksenjälkeinen pahoinvointi ja oksentelu

Leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn suositeltu annos on 4 mg ondansetronia kerta-annoksena lihakseen tai hitaana injektiona laskimoon ennen anestesian induktiota. Jo alkaneen leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon suositeltu annos on 4 mg:n kerta-annos lihakseen tai hitaana injektiona laskimoon.

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu 6 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla

Annos voidaan laskea kehon pinta-alan tai ruumiinpainon perusteella. Pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa ondansetronia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona, joka oli laimennettu 25-50 ml:aan natriumkloridia tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6). Infuusion on kestettävä vähintään 15 minuuttia.

Annostus kehon pinta-alan mukaan

Ondansetroni tulee antaa juuri ennen solunsalpaajahoitoa 5 mg/m²:n kerta-annoksena laskimoon. Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg. Suun kautta annostelu voidaan aloittaa 12 tuntia myöhemmin ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 päivän ajan (ks. taulukko 1). Aikuisten annostusta ei saa ylittää.

Taulukko 1 Kehon pinta-alaan (BSA) perustuva annostus lapsille ja nuorille (yli 6 kuukauden – 17 vuoden ikäiset)

BSA	Päivä 1	Päivät 2–6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. ja 2 mg suun kautta* 12 tunnin jälkeen	2 mg suun kautta* 12 tunnin välein
≥ 0,6 m ² – ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. ja 4 mg suun kautta* 12 tunnin jälkeen	4 mg suun kautta* 12 tunnin välein
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. tai 8 mg i.v. ja 8 mg suun kautta* 12 tunnin jälkeen	8 mg suun kautta* 12 tunnin välein

* Käytettävä asianmukaista saatavana olevaa annostelumuotoa (esim. siirappi, oraaliliuos, tabletit)

Painoon perustuva annostus

Ondansetroni tulee antaa juuri ennen solunsalpaajahoidoa 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon. Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg. Päivänä 1 voidaan antaa vielä kaksi lisäannosta laskimoon 4 tunnin välein. Suun kautta annostelu voidaan aloittaa 12 tuntia myöhemmin ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 päivän ajan (ks. taulukko 2). Aikuisten annostusta ei saa ylittää.

Taulukko 2 Painoon perustuva annostus lapsille ja nuorille (yli 6 kuukauden – 17 vuoden ikäiset)

Kehonpaino	Päivä 1	Päivät 2–6
≤ 10 kg	Enintään 3 x 0,15 mg/kg:n annosta i.v. 4 tunnin välein	2 mg suun kautta* 12 tunnin välein
> 10 kg	Enintään 3 x 0,15 mg/kg:n annosta i.v. 4 tunnin välein	4 mg suun kautta* 12 tunnin välein

* Käytettävä asianmukaista saatavana olevaa annostelumuotoa (esim. siirappi, oraaliliuos, tabletit)

Leikkauksenjälkeinen pahoinvointi ja oksentelu 1 kuukauden – 17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla

Pediatriisille potilaille, joiden leikkaus tehdään yleisanestesiassa, voidaan antaa leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn 0,1 mg/kg:n kerta-annos (enimmäisannos 4 mg) ondansetronia hitaana injektiona laskimoon (vähintään 30 sekunnin kuluessa) joko juuri ennen anestesian induktiota tai sen yhteydessä tai leikkauksen jälkeen.

Jo alkaneen leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon pediatriisille potilaille suositellaan 0,1 mg/kg:n annosta (enimmäisannos 4 mg) ondansetronia annettuna hitaana injektiona laskimoon.

Ikäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Solunsalpaajien tai sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille kaikki laskimoon annettavat annokset tulee laimentaa ja antaa infuusiona 15 minuutin kuluessa. Jos annostelu pitää toistaa, annosvälin tulee olla vähintään 4 tuntia.

65–74-vuotiaille potilaille voidaan antaa aloitusannoksena 8 mg tai 16 mg infuusiona 15 minuutin kuluessa. Sen jälkeen voidaan antaa vielä kaksi 8 mg:n lisäannosta infuusiona 15 minuutin kuluessa ja vähintään 4 tunnin annosväleillä.

75 vuoden ikäisille ja vanhemmille potilaille ondansetronin aloitusannos infuusiona annettuna 15 minuutin kuluessa ei saa ylittää 8 mg. Sen jälkeen voidaan antaa vielä kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon infuusiona 15 minuutin kuluessa ja vähintään 4 tunnin annosväleillä (ks. kohta 5.2).

Leikkauksenjälkeinen pahoinvointi ja oksentelu

Kokemus ondansetronin käytöstä iäkkäille potilaille leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisyyn ja hoitoon on rajallista. Yli 65-vuotiaat potilaat sietävät kuitenkin ondansetronia hyvin.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Ondansetronin puhdistuma on huomattavasti vähäisempää ja puoliintumisaika seerumissa huomattavasti pitkittynyt potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt keskivaikeasti tai vaikeasti. Näillä potilailla ei saa ylittää 8 mg:n kokonaispäiväannosta.

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Annostusta, annosväliä tai antotapaa ei tarvitse muuttaa.

Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiinimetabolia

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla potilailla, joilla sparteiinin ja debrisokiinin metabolia on hidastunut. Siitä syystä lääkkeen toistuva anto ei altista näitä potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista pitoisuuksista. Päivittäistä annosta tai annosväliä ei tarvitse muuttaa.

Yhteensopivuus muiden lääkkeiden kanssa

Ondansetroni voidaan antaa laskimonsisäisenä infuusiona (1 mg/tunti). Vaikka ondansetronia ei saa sekoittaa samanaikaisesti muiden infuusiona annettavien lääkevalmisteiden kanssa, seuraavia lääkevalmisteita voidaan antaa ondansetronin annosteluvälineistön Y-liitoksesta, kun ondansetronipitoisuus on 16–160 mikrogrammaa/ml (esim. 8 mg/500 ml ja 8 mg/50 ml).

- **Sisplatiini** Enintään 0,48 mg/ml:n annos (esim. 240 mg 500 ml:ssa) voidaan antaa 1–8 tunnin aikana.
- **5-fluorourasiili** Enintään 0,8 mg/ml:n annos (esim. 2,4 g 3 litrassa tai 400 mg 500 ml:ssa) voidaan antaa vähintään 20 ml/tunti nopeudella (500 ml/24 h). Tätä suuremmat 5-fluorourasiilipitoisuudet voivat aiheuttaa ondansetronin saostumista. 5-fluorourasiili-infuusio voi sisältää enintään 0,045 % magnesiumkloridia muiden yhteensopiviksi osoitettujen apuaineiden lisäksi.
- **Karboplatiini** Annokset pitoisuudeltaan 0,18 mg/ml – 9,9 mg/ml (esim. 90 mg 500 ml:ssa – 990 mg 100 ml:ssa) annettuna 10 minuutin – yhden tunnin kuluessa.
- **Etoposidi** Annokset pitoisuudeltaan 0,144 mg/ml – 0,25 mg/ml (esim. 72 mg 500 ml:ssa – 250 mg 1000 ml:ssa) annettuna 30 minuutin – yhden tunnin kuluessa.
- **Keftatsidiimi** Annostus 250 mg – 2000 mg saatettuna käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä vedellä valmistajan suosituksen mukaan (esim. 2,5 ml 250 mg:n annokselle keftatsidiimia ja 10 ml 2 g:n annokselle keftatsidiimia) ja annettuna bolusinjektiona laskimoon noin 5 minuutin kuluessa.
- **Syklofosfamidi** Annostus 100 mg – 1 g saatettuna käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä vedellä (5 ml per 100 mg syklofosfamidia) valmistajan suosituksen mukaisesti ja annettuna bolusinjektiona laskimoon noin 5 minuutin kuluessa.
- **Doksorubisiini** Annostus 10–100 mg saatettuna käyttökuntoon injektionesteisiin käytettävällä vedellä (5 ml per 10 mg doksorubisiinia) valmistajan suosituksen mukaisesti ja annettuna bolusinjektiona laskimoon noin 5 minuutin kuluessa.
- **Deksametasoninatriumfosfaatti** Deksametasoninatriumfosfaatti 20 mg voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon 2–5 minuutin kuluessa infuusiövälineistön Y-liitoksen kautta, joka annostele 8 mg tai 16 mg ondansetronia laimennettuna 50–100 ml:aan yhteensopivaa infuusionestettä noin 15 minuutin kuluessa. Deksametasoninatriumfosfaatin ja ondansetronin yhteensopivuus on osoitettu ja puoltaa näiden lääkkeiden antamista saman välineistön kautta, kun deksametasoninatriumfosfaatin pitoisuus on suuruudeltaan 32 mikrogrammaa/ml – 2,5 mg/ml ja ondansetronin pitoisuus 8 mikrogrammaa/ml – 1 mg/ml.

Antotapa

Laskimoon tai lihakseen.

Ondansetron Kalceks voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon tai hitaana infuusiona laskimoon tai injektiona lihakseen.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa sekä yhteensopivat liuokset.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikeaa hypotensiota ja tajunnanmenetystä on raportoitu esiintyneen silloin kun ondansetroni on annettu samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa.

Samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktioita on raportoitu potilailla, joilla on ilmennyt yliherkkyyttä muille selektiivisille 5-HT₃-reseptorin antagonisteille.

Mikäli hengitysvaikeuksia ilmenee, ne on hoidettava oireenmukaisesti ja hoitohenkilökunnan on tarkkailtava niitä huolellisesti, sillä hengitysvaikeudet voivat olla merkki yliherkkyysreaktioista.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annoksesta riippuvaisella tavalla (ks. kohta 5.1). Lisäksi myyntiin tulon jälkeisessä käytössä on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiatapauksia ondansetronihoitoa saaneilla potilailla. Ondansetronia tulee välttää potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä. Ondansetronia tulee antaa varoen potilaille, joilla on pidentynyt QT-aika tai joille saattaa kehittyä sellainen, mukaan lukien potilaille, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai bradyarytmiaa tai potilaille, jotka ottavat muita lääkevalmisteita QT-ajan pidentymistä tai elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavia lääkkeitä.

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 tulee hoitaa ennen ondansetronin antoa.

Sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta, kun ondansetronia annetaan potilaille, joilla on rytmihäiriöitä tai sydämen johtumishäiriöitä, sekä potilaille, jotka saavat hoitoa rytmihäiriölääkkeillä tai beetasalpaajilla ja potilaille, joilla on huomattava elektrolyyttihäiriö.

Serotoniinioireyhtymää on kuvattu, kun ondansetronia on annettu samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkeaineiden kanssa (ks. kohta 4.5). Jos ondansetronin samanaikainen anto muiden serotonergisten lääkeaineiden kanssa on kliinisesti perusteltua, potilaan huolellista tarkkailua suositellaan.

Koska ondansetroni voi hidastaa suolensisällön kulkua paksusuolessa, varovaisuutta suositellaan hoidettaessa potilaita, joilla suolen motiliteetti on heikentynyt (tai joilla on suolitukos). Näiden potilaiden suolen toimintaa tulee tarkkailla huolellisesti.

Ondansetronin käyttö pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voi peittää piilevän verenvuodon potilailla, joille on tehty kitarisan ja nielurisojen poistoleikkaus. Sen vuoksi näitä potilaita tulee tarkkailla huolellisesti ondansetronin annon jälkeen.

Pediatriset potilaat

Pediatrisia potilaita, jotka saavat ondansetronia hepatotoksisten solunsalpaajien kanssa, tulee tarkkailla huolellisesti heikentyneen maksan toiminnan varalta.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 3,52 mg natriumia per yhtä liuoksen millilitraa, joka vastaa 0,18 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole näyttöä siitä, että ondansetroni indusoisi tai estäisi muiden yleisesti samaan aikaan annettavien lääkkeiden metaboliaa. Spesifisissä tutkimuksissa on osoitettu, että yhteisvaikutuksia ei ole annettaessa ondansetronia yhdessä alkoholoin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, tramadolin, morfiinin, lidokaiinin, tiopentaalin tai propofolin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu useiden maksan sytokromi P450-entsyymien välityksellä (CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2). Koska ondansetronin hajottamiseen osallistuu monia maksan entsyymejä, kilpailevien metabolisten yhteisvaikutusten riski on vähäinen, ja entsyymien esto tai entsyymijärjestelmien vähentynyt aktiivisuus (esim. perinnöllinen CYP2D6-puutos) kompensoituu muilla entsyymijärjestelmillä. Sen vuoksi ondansetronin kokonaispuhdistuma on myös näissä tapauksissa lähes muuttumatonta.

Varovaisuutta on noudatettava, kun ondansetroni annetaan samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden tai elektrolyyttihäiriötä aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa. Ondansetronin käyttö QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa pidentää edelleen QT-aikaa. Ondansetronin samanaikainen käyttö kardiotoksisten lääkkeiden (esim. Antrasykliinien (kuten doksorubisiini, daunorubisiini) tai trastutsumabin), antibioottien (kuten erytromysiini), sienilääkkeiden (kuten ketokonatsoli), rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni) ja beetasalpaajien (kuten atenololi tai timololi) kanssa voi lisätä rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Apomorfiini

Vaikeaa hypotensiota ja tajunnanmenetystä on raportoitu esiintyneen silloin kun ondansetroni on annettu samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa. Samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini

Ondansetronin oraalinen puhdistuma oli suurempaa ja pitoisuudet veressä pienempiä potilailla, jotka saivat hoitoa hyvin voimakkailla CYP3A4:n indusioijilla (ts. fenytoiini, karbamatsepiini tai rifampisiini).

Serotonergiset lääkkeaineet (esim. SSRI- ja SNRI-lääkkeet)

Serotoniinireseptoreihin (mukaan lukien muuttunut psyykinen tila, autonomisen hermoston epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeamat) on raportoitu, kun ondansetronia on käytetty samanaikaisesti muiden serotonergisten lääkevalmisteiden kanssa, mukana lukien selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI) (ks. kohta 4.4).

Tramadoli

Kaksi pienen otoksen yhteisvaikutustutkimusta viittaa siihen, että ondansetroni saattaa vähentää tramadolin kipua lievittävää vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ihmisillä tehtyjen epidemiologisten tutkimusten perusteella ondansetronin epäillään aiheuttavan suun ja kasvojen epämuodostumia, kun sitä annetaan ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Kohorttitutkimuksessa, jossa oli mukana 1,8 miljoonaa raskaana olevaa naista, ondansetronin käyttö ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana oli yhteydessä suurentuneeseen huulihalkion, leukahalkion ja kitalakihalkion riskiin (3 tapausta enemmän 10 000 hoitoa saanutta naista kohden; vakioitu suhteellinen riski 1,24 [95 %:n lv 1,03–1,48]).

Saatavana olevien sydämen epämuodostumia koskevien epidemiologisten tutkimusten tulokset ovat ristiriitaisia. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia.

Ondansetronia ei pidä käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö ondansetroni ihmisen rintamaitoon. Tietoja ei ole saatavilla ondansetronin vaikutuksesta rintaruokittuun lapseen tai rintamaidon tuotantoon. On kuitenkin osoitettu, että ondansetroni erittyy imettävien nisäkkäiden (rottien) rintamaitoon. Sen vuoksi on suositeltavaa keskeyttää rintaruokinta ennen ondansetronihoitoa.

Hedelmällisyys

Ondansetroni ei vaikuta hedelmällisyyteen.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee harkita ehkäisyn käyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ondansetronilla ei ole haitallista vaikutusta tai on vain vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Psykomotorisissa testeissä ondansetroni ei vaikuta suorituskykyyn tai aiheuta sedaatiota.

Ondansetronilla ei ennakoita olevan haitallisia vaikutuksia sen farmakologisten ominaisuuksien perusteella.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmän (MedDRA-tietokannan mukaisesti) ja esiintymistiheyden (kaikki raportoidut tapahtumat) perusteella. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittavaikutukset määritettiin yleisesti ottaen kliinisten tutkimusten aineiston perusteella. Haittavaikutusten ilmaantuvuus lumelääkkeen käytön yhteydessä otettiin huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset haittavaikutukset määritettiin yleisesti ottaen spontaanisti raportoidun aineiston perusteella.

Seuraavat esiintymistiheydet on arvioitu ondansetronin tavanomaisille suosituksen mukaisille annoksille.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: välittömät yliherkkyysoireet, jotka voivat joskus olla vakavia, mukaan lukien anafylaksia

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Melko harvinainen: kouristuskohtauksia, liikehäiriöitä (mukaan lukien ekstrapyramidaalioireet kuten dystoniset reaktiot, okulogyriininen kriisi ja dyskinesia) havaittu ilman varmaa näyttöä pysyvistä kliinisistä jälkiseurauksista

Harvinainen: heitehuimaus, pääasiassa liian nopean i.v.-annon yhteydessä

Silmät

Harvinainen: ohimenevät näköhäiriöt (esim. näön sumentuminen), pääasiassa liian nopean i.v.-annon yhteydessä

Hyvin harvinainen: ohimenevä sokeus, pääasiassa i.v.-annon yhteydessä.

Suurin osa sokeutumistapauksista korjautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet solunsalpaajia, mukaan lukien sisplatiinia. Jotkin ohimenevän sokeuden tapaukset olivat aivokuoriperäisiä.

Sydän

Melko harvinainen: rintakipu, johon saattaa liittyä ST-tason laskua EKG:ssä, bradykardia ja rytmihäiriöt
Harvinainen: QT-ajan pidentyminen (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardia)
Tuntematon: sydänlihasiskemia (ks. kohta 4.4)

Verisuonisto

Yleinen: lämmön tunne tai kuumat aallot
Melko harvinainen: hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: nikotus

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ummetus
Tuntematon: suun kuivuus

Maksa ja sappi

Melko harvinainen: oireettomasti koholla olevat maksa-arvot. Näitä on havaittu yleisesti potilailla, jotka saavat solunsalpaajahoitoa sisplatiinilla

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: punoitus
Hyvin harvinainen: toksinen ihottuma, mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen: paikallinen ärsytys i.v.-annon jälkeen

Pediatriset potilaat

Lapsilla ja nuorilla hättävää vaikutusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä hättävää vaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden hättävää vaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Kokemus ondansetronin yliannostuksesta on rajallista. Seuraavat myrkytyksen oireet ovat kuitenkin odotettavissa tapaturmaisen yliannostuksen yhteydessä: näköhäiriöt, vaikea ummetus, hypotensio ja vasovagaalikohtaus, johon liittyy toisen asteen ohimenevä AV-katkos. Hättätapahtumat korjautuivat täysin kaikissa tapauksissa.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annoksesta riippuvaisella tavalla. EKG-seurantaa suositellaan yliannostustapauksissa.

Pediatriset potilaat

Serotoniini-oireyhtymään sopivia tapauksia on raportoitu lapsilla tahattoman ondansetronin oraalisen yliannostuksen jälkeen (ylitetty arviolta 4 mg/kg:n annos) imeväisikäisillä ja lapsilla, jotka olivat iältään 12 kk – 2 vuotta.

Hoito

Ondansetronille ei ole mitään spesifistä antidoottia. Yliannostusta epäiltäessä on annettava asianmukaista oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa. Jatkohoidon on oltava kliinisesti aiheellista tai Myrkytystietokeskuksen suositusten mukaista.

Oksetusjuuren (*Carapichea ipecacuanha*) käyttö yliannostuksen hoitoon ei ole suositeltavaa, sillä potilaat eivät todennäköisesti saa sille vastetta ondansetronin antiemeettisen ominaisvaikutuksen vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ondansetroni on voimakas, hyvin selektiivinen 5-HT₃-reseptorin antagonisti. Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutusmekanismi ei ole tiedossa.

Sytotoksiset solunsalpaajat ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-HT:n (serotoniinin) vapautumista ohutsuolessa, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosäikeitä 5-HT₃-reseptorin välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen.

Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-HT:n vapautumista area postremassa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla, ja tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisten mekanismien välityksellä. Ondansetronin vaikutus solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa todennäköisesti perustuu 5-HT₃-reseptoriantagonismille sekä perifeerisissä että sentraalisissa neuroneissa.

Vaikutusmekanismeja postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa ei tunneta, mutta se saattaa olla osittain vastaava solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuutta.

QT-ajan pidentyminen

Ondansetronin vaikutusta QT-ajan pidentymiseen arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja positiivisesti kontrolloidussa (moksifloksasiini) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 58 terveellä aikuisella miehellä ja naisella.

Ondansetronia annettiin 8 mg ja 32 mg 15 minuutin kuluessa infuusiona laskimoon. Suurimmalla tutkitulla 32 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 %:n luottamusvälin yläraja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 (21,5) millisekuntia. Pienemmällä tutkitulla 8 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 %:n luottamusvälin yläraja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 5,8 (7,8) millisekuntia. Tässä tutkimuksessa ei todettu yli 480 millisekunnin QTcF-aikoja, eikä yli 60 millisekunnin pitenemisiä QTcF-ajassa. Sydänsähkökäyrässä PR:n tai QRS:n kestossa ei havaittu merkitseviä muutoksia.

Kliininen teho

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin tehoa solunsalpaajahoidon aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 415 iältään 1–18-vuotiasta potilasta (S3AB3006). Potilaille annettiin solunsalpaajahoidon yhteydessä joko 5mg/m² ondansetronia laskimoon sekä 4 mg ondansetronia suun kautta 8–12 tunnin kuluttua tai 0,45 mg/kg ondansetronia laskimoon sekä lumelääkettä suun kautta 8–12 tunnin kuluttua.

Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia liuoksena kahdesti päivässä

kolmen päivän ajan. Päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan, oksentelua ei esiintynyt lainkaan 49 prosentilla ensimmäisessä ryhmässä (5 mg/m² laskimonsisäisesti + 4 mg suun kautta) ja 41 prosentilla toisessa ryhmässä (0,45 mg/kg laskimonsisäisesti + lumelääke suun kautta).

Lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa oli mukana 438 iältään 1–17-vuotiasta potilasta (S3AB4003), arvioitiin oksentelun esiintymistä päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan. Oksentelua ei esiintynyt lainkaan 73 prosentilla niistä potilaista, joille annettiin ondansetronia laskimoon 5 mg/m²:n annoksena sekä 2–4 mg deksametasonia suun kautta, eikä 71 prosentilla niistä potilaista, joille annettiin ondansetronia liuksena 8 mg:n annoksena sekä 2–4 mg deksametasonia suun kautta niinä päivinä, joina potilas sai solunsalpaajahoitoa. Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia liuksena kahdesti päivässä kahden päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa kokonaisilmaantuvuudessa tai haittavaikutusten tyypissä.

Avoimessa, ei-vertailevassa yhden haaran tutkimuksessa (S3A40320) tutkittiin ondansetronin tehoa 75 lapsella, jotka olivat iältään 6–48 kuukautta. Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n suuruista annosta ondansetronia laskimoon, niin että ensimmäinen annos annettiin 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista ja seuraavat annokset neljä ja kahdeksan tuntia ensimmäisen annoksen jälkeen. Oksentelua ei ollut lainkaan 56 prosentilla potilaista.

Toinen avoin, ei-vertaileva yhden haaran tutkimus (S3A239) arvioi ondansetronihoidon tehoa annettuna 0,15 mg/kg:n annoksena laskimoon ja sen jälkeen kahtena 4 mg:n annoksena suun kautta alle 12-vuotiaille lapsille ja kahtena 8 mg:n annoksena yli 12-vuotiaille lapsille. Oksentelua ei ollut lainkaan 42 prosentilla potilaista.

Leikkauksenjälkeinen pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin kerta-annoksen tehoa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin 670 lapsella, jotka olivat iältään 1–24 kuukautta (ikä tutkimuksen jälkeen \geq 44 viikkoa, paino \geq 3 kg) satunnaistetussa, lumekontrolloidussa ja kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (S3A40323). Tutkimukseen osallistuneille tehtiin elektiivinen leikkaus yleisanestesiassa ja heidän fyysinen kuntonsa oli ASA-luokituksen mukaan \leq III. Ondansetroni annettiin 0,1 mg/kg:n kerta-annoksena viiden minuutin kuluessa anestesian induktiosta. Vuorokauden pituisen (24 h) tarkkailujakson aikana oksentelukohtauksen saaneiden potilaiden osuus oli suurempi lumelääkettä saaneiden potilaiden kuin ondansetronia saaneiden potilaiden keskuudessa (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Neljässä lumekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa arvioitiin 1 469 yleisanestesiaan menevää lapsipotilasta, jotka olivat iältään 2–12-vuotiaita (poikia ja tyttöjä) ja joille tehtiin leikkaus yleisanestesiassa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko yksi annos ondansetronia laskimoon (0,1 mg/kg potilaille, jotka painoivat enintään 40 kg, ja 4 mg potilaille, jotka painoivat yli 40 kg; potilaiden määrä = 735) tai lumelääkettä (potilaiden lukumäärä = 734). Tutkimusvalmistetta annettiin vähintään 30 sekunnin kuluessa juuri ennen anestesian induktiota tai sen jälkeen. Ondansetroni ehkäisi pahoinvointia ja oksentelua merkitsevästi lumelääkettä tehokkaammin. Alla on yhteenveto näiden tutkimusten tuloksista.

Tutkimus	Päätetapahtuma	Ondansetroni %	Lumelääke %	p-arvo
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	ei pahoinvointia	64	51	0,004
S3GT11	ei oksentelua	60	47	0,004

CR = ei oksentelua, ei varalääkitystä eikä tutkimuksen keskeyttämistä

5.2 Farmakokinetiikka

Toistuvasti annosteltuna ondansetronin farmakokinetiikka ei muutu.

Imeytyminen

Huippupitoisuudet plasmassa (30 ng/ml) saavutetaan arviolta 1,5 tuntia suun kautta annetun 8 mg:n annoksen jälkeen. Kun ondansetronia annetaan 4 mg kerta-annoksena lihakseen tai laskimoon, plasman huippupitoisuudet saavutetaan 10 minuutin kuluessa injektiosta.

Jakautuminen

Vakaan tilan jakautumistilavuus on noin 140 litraa. 70–76 % ondansetronista sitoutuu plasman proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Ondansetroni poistuu verenkierrosta pääasiassa metaboloitumalla maksassa usean entsyymattisen reitin kautta. CYP2D6-entsyymin puuttuminen (debrisokiinipolymorfismi) ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan. Alle 5 % imeytyneestä annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Terminaalinen puoliintumisaika on n. 3–5 tuntia.

Erityispopulaatiot

Ondansetronin farmakokinetiikassa todettiin sukupuoleen liittyviä eroja, mikä ilmeni siten, että naisilla imeytyminen oli suun kautta otetun annoksen jälkeen nopeampaa ja tehokkaampaa, kun taas systeeminen puhdistuma oli vähäisempää ja jakautumistilavuus (painoon suhteutettuna) pienempi.

Lapset ja nuoret (yhden kuukauden ikäisistä 17-vuotiaisiin)

Leikkaukseen menevillä, 1–4 kuukauden ikäisillä lapsipotilailla (lukumäärä = 19) puhdistuma (painon merkitys huomioitu) oli 30 % hitaampaa kuin 5–24 kuukauden ikäisillä lapsipotilailla (lukumäärä = 22) mutta verrattavissa iältään 3–12-vuotiailla potilailla mitattuun puhdistumaan. Puoliintumisaika oli 1–4 kuukauden ikäisillä potilailla keskimäärin 6,7 tuntia, ja 5–24 kuukauden ikäisillä ja 3–12-vuotiailla puoliintumisaika oli 2,9 tuntia. Erot ondansetronin farmakokineettisissä muuttujissa 1–4 kuukauden ikäisillä lapsipotilailla selittyvät osaltaan vastasyntyneiden ja imeväisikäisten elimistön suuremmalla prosentuaalisella vesimäärällä ja suuremmalla vesiliukoisten lääkkeiden, kuten ondansetronin, jakautumistilavuudella.

Iältään 3–12-vuotiailla lapsipotilailla, joille tehtiin elektiivinen leikkaus yleisanestesiassa, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot pienenevät suhteessa aikuisilla saatuihin arvoihin. Molemmat muuttujat kasvoivat lineaarisessa suhteessa painoon ja ikään nähden aina kahteentoista ikävuoteen asti, jolloin arvot olivat lähellä nuorilla aikuisilla mitattuja arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus normalisoitiin kehon painon suhteen, näiden muuttujien arvot olivat samansuuntaiset eri ikäryhmien potilailla. Painoon perustuva annostus kompensoi ikäsidonnoisia muutoksia ja normalisoi lapsipotilaiden systeemistä altistusta.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 428 potilaalle (syöpäpotilaita, leikkauspotilaita ja terveitä vapaaehtoisia), jotka olivat iältään 1–44 vuotta, sen jälkeen kun potilaille oli annettu ondansetronia laskimoon. Analyysin perusteella ondansetronin systeeminen altistus (AUC) ondansetronia suun kautta tai laskimoon saaneilla lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla havaittuun altistukseen, lukuun ottamatta 1–4 kuukauden ikäisiä vauvoja. Jakautumistilavuus suhteutettiin ikään ja se oli pienempi aikuisilla kuin imeväisikäisillä ja lapsilla. Puhdistuma suhteutettiin painoon, mutta ei ikään, lukuun ottamatta 1–4 kuukauden ikäisiä vauvoja. On vaikea sanoa, vaikuttiko myös ikä puhdistumaa pienentävästi 1–4 kuukauden ikäisillä vauvoilla vai johtuiko puhdistumassa havaittu hajonta yksinkertaisesti tutkittavien pienestä lukumäärästä tässä ikäryhmässä. Koska alle 6 kuukauden ikäiset potilaat saavat vain yhden annoksen postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon, pienentynyt puhdistuma ei todennäköisesti ole kliinisesti merkittävää.

Iäkkäät potilaat

Varhaiset vaiheen I tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä osoittivat, että iän myötä ondansetronin puhdistuma pienenee hieman ja puoliintumisaika pitenee. Vaihtelu tutkimushenkilöiden välillä oli kuitenkin suurta, jolloin nuorten (< 65-vuotiaat) ja iäkkäiden (≥ 65-vuotiaat) henkilöiden farmakokineettisten parametrien arvot olivat merkittävin osin samaa

luokkaa. Kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua, nuorten ja iäkkäiden syöpäpotilaiden hoidon turvallisuudessa ja tehossa ei kokonaisuudessaan todettu sellaisia eroja, joiden perusteella iäkkäille olisi suositeltava erilaista annostusta.

Plasman ondansetronipitoisuuteen ja altistuksen ja vasteen suhteeseen perustuvan tuoreen mallinnuksen mukaan vaikutus QTcF-aikaan on ennustettavasti suurempi ≥ 75 -vuotiailla potilailla kuin nuorilla aikuisilla. Yli 65-vuotiaille ja yli 75-vuotiaille potilaille on erityiset annostusohjeet laskimonsisäiseen annosteluun (ks. kohta 4.2 "Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)").

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (kreatiniinin puhdistuma 15–60 ml/min), sekä systeeminen puhdistuma että jakautumistilavuus pienenevät, kun ondansetronia annettiin laskimoon, johtaen lievään mutta kliinisesti merkityksettömään eliminaation puoliintumisaajan pidentymiseen (5,4 h). Potilailla, joiden munuaistoiminta oli vaikeasti heikentynyt ja jotka tarvitsivat säännöllistä hemodialyysia (tutkimus dialyysien välillä), farmakokineettiset arvot pysyivät oleellisesti muuttumattomina, kun ondansetronia annettiin laskimonsisäisesti.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Potilailla, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt, ondansetronin systeeminen puhdistuma on huomattavasti heikentynyt, eliminaation puoliintumisaika pidentynyt (15–32 tuntia) ja oraalinen hyötyosuus lähes 100 prosenttia johtuen heikentyneestä presysteemisestä metaboliasta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Lisääntymistoksisuutta koskevat tutkimukset

Rotilla ja kaneilla tehdyissä lisääntymistoksisuutta koskevilla tutkimuksissa ei saatu näyttöä sikiöön kohdistuvista haitallisista vaikutuksista, kun ondansetronia annettiin organogeneesin aikaan noin 6-kertaisella annoksella (rotille) ja 24-kertaisella annoksella (kaneille) verrattuna suositeltuun oraaliseen enimmäisannokseen ihmiselle (24 mg/vrk), kun annostus laskettiin kehon pinta-alan perusteella.

Alkion ja sikiön kehitystä koskevilla tutkimuksilla annettiin ondansetronia organogeneesin aikaan suun kautta tiineille rotille enintään 15 mg/kg/vrk ja tiineille kaneille enintään 30 mg/kg/vrk. Lukuun ottamatta emän vähäisempää painonnousua kaneilla, ondansetronilla ei ollut merkitseviä vaikutuksia emiin tai jälkeläisten kehitykseen. Kun ondansetronia annettiin rotille 15 mg/kg/vrk ja kaneille 30 mg/kg/vrk, emän saama annos oli noin 6-kertainen (rotilla) ja 24-kertainen (kaneilla) verrattuna suositeltuun oraaliseen enimmäisannokseen ihmiselle (24 mg/vrk), kun annostus laskettiin kehon pinta-alan perusteella.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskevilla toksisuustutkimuksissa tiineille rotille annettiin suun kautta ondansetronia 15 mg/kg päivässä 17. gestaatiopäivästä synnytykseen asti 21. päivänä. Lukuun ottamatta emän vähäisempää painonnousua, ondansetronilla ei ollut toksisia vaikutuksia tiineisiin rottiin tai jälkeläisten pre- ja postnataalikehitykseen sekä F1-sukupolven lisääntymiskäyttäytymiseen. Kun rotille annettiin annos 15 mg/kg/vrk, emän saama annos oli noin 24-kertainen (kaneilla) verrattuna suositeltuun oraaliseen enimmäisannokseen ihmiselle (24 mg/vrk), kun annostus laskettiin kehon pinta-alan perusteella.

Ondansetroni ja sen metaboliitit kertyvät rotan maitoon, ja maidon ja plasman välinen suhde on 5,2:1. Kloonaatuilla ihmisen sydämen ionikanavilla tehdyssä tutkimuksessa on havaittu, että ondansetroni kykenee vaikuttamaan sydämen repolarisaatiovaiheeseen estämällä HERG-kaliumkanavia. Ohimeneviä EKG-muutoksia on raportoitu kliinisesti (ks. kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraattidihydraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ondansetron Kalceks injektio-/infuusioneste, liuos -valmistetta ei saa antaa samalla ruiskulla tai infuusiovälineillä minkään muiden lääkkeiden kanssa.
Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Ampullin avaamisen jälkeen

Valmiste on käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

Kesto aika laimentamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 7 vuorokauden ajan 25 °C:n ja 2–8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisista syistä laimennettu valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.
Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

2 ml tai 4 ml liuosta värittömissä OPC ("one-point cut")-lasiampulleissa.
Ampullit ovat suojakalvon sisällä. Suojakalvo on ulkopakkauksen sisällä.

Pakkauskoot:
5, 10 tai 25 ampullia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön.

Lääkevalmiste tulee tarkastaa silmämääräisesti ennen käyttöä. Älä käytä tätä lääkevalmistetta, jos huomaat näkyviä muutoksia lääkevalmisteen ulkonäössä (esim. hiukkasainesta tai värinmuutoksia).

Valmiste on käytettävä välittömästi ampullin avaamisen jälkeen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ondansetron Kalceksia ei saa steriloida autoklaavissa.

Voidaan laimentaa seuraavilla laskimoon annettavilla infuusionesteliuksilla:

- 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos
- 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos
- 10-prosenttinen (100 mg/ml) mannitoliliuos
- Ringerin liuos
- 0,3-prosenttinen (3 mg/ml) kaliumkloridiliuos ja 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridiliuos
- 0,3-prosenttinen (3 mg/ml) kaliumkloridiliuos ja 5-prosenttinen (50 mg/ml) glukoosiliuos
- Ringerin laktaattiliuos

Ondansetron Kalceks on osoitettu yhteensopivaksi seuraavien kanssa, kun se laimennetaan edellä mainituilla infuusioliuksilla: polypropeeniruiskut (PP), tyypin I lasipullot, polyetyleni- (PE), polyvinyylikloridi- (PVC) ja etyyliivinyylisetaatti (EVA) -infuusiopussit sekä PVC- ja PE-letkut. Laimentamaton Ondansetron Kalceks injektio-/infuusionesteliuos on osoitettu yhteensopivaksi PP-ruiskujen kanssa.

Yhteensopivuus muiden lääkkeiden kanssa

Ondansetroni voidaan antaa laskimonsisäisenä infuusiona (1 mg/tunti). Seuraavia lääkevalmisteita voidaan antaa ondansetronin annosteluvälineistön Y-liitoksesta, kun ondansetronipitoisuus on 16–160 mikrogrammaa/ml (esim. 8 mg/500 ml ja 8 mg/50 ml) (ks. kohta 4.2).

- Sisplatiini
- 5-fluorourasiili
- Karboplatiini
- Etoposidi
- Keftatsidiimi
- Syklofosfamidi
- Doksorubisiini
- Deksametasoni

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia

Puh: +371 67083320

Sähköposti: kalceks@kalceks.lv

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38440

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.08.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.08.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 2 mg ondansetron.

Varje ampull à 2 ml lösning innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 4 mg ondansetron.

Varje ampull à 4 ml lösning innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 8 mg ondansetron.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 3,52 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (inj./inf.).

Klar, färglös lösning, fria från synliga partiklar.

Osmolalitet 270–310 mOsmol/kg.

Lösningens pH: 3,0–4,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Ondansetron är avsett för behandling av illamående och kräkningar som orsakas av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling samt för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

Pediatrisk population

Hos barn äldre än 6 månader samt ungdomar är ondansetron avsett för behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi.

Hos barn äldre än 1 månad samt ungdomar är ondansetron avsett för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Cancerbehandlingens emetogena effekt varierar med doseringen och vilken behandlingsregim som används. Doseringsregim väljs utifrån graden av illamående hos patienten.

Ondansetron finns också tillgänglig för rektal och/eller oral administrering, vilket gör att behandlingen kan individanpassas. För rektal eller oral administrering, hänvisas till produktinformationen för respektive beredningsform.

Vuxna

Illamående och kräkningar som orsakats av kemoterapi eller strålbehandling

Rekommenderad dos är 8 mg ondansetron intravenöst (i.v.) eller intramuskulärt (i.m.) omedelbart före kemoterapi eller strålbehandling.

Vid högemetogen kemoterapi kan en startdos på högst 16 mg infunderas intravenöst under minst 15 minuter.

En engångsdos får inte överstiga 16 mg på grund av en dosberoende förhöjning av risken för förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.4).

Vid högemetogen kemoterapi kan effekten av ondansetron förstärkas genom tillägg av 20 mg dexametasonnatriumfosfat som en engångsdos omedelbart före kemoterapi.

Intravenösa doser över 8 mg och upp till en högsta dos på 16 mg måste spädas i 50–100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under minst 15 minuter.

Ondansetron doser på 8 mg eller mindre behöver inte spädas och kan ges som långsam intramuskulär injektion eller intravenös infusion under minst 30 sekunder.

Den inledande dosen ondansetron kan följas av antingen ytterligare två intravenösa doser på 8 mg med 2–4 timmars mellanrum eller en kontinuerlig infusion på 1 mg/timme i upp till 24 timmar.

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

Total maximal dygnsdos för vuxna är 32 mg.

Postoperativt illamående och kräkningar

För att förebygga postoperativt illamående och kräkningar är den rekommenderade dosen 4 mg ondansetron som en engångsdos givet intramuskulärt eller som en långsam intravenös injektion vid induktion av anestesi.

För behandling av postoperativt illamående och kräkningar rekommenderas en engångsdos på 4 mg givet intramuskulärt eller som långsam intravenös injektion.

Pediatrik population

Illamående och kräkningar orsakat av kemoterapi hos barn och ungdomar från 6 månader till 17 år

Dosen kan beräknas baserat på kroppsyta eller kroppsvikt. I kliniska studier på barn gavs ondansetron som intravenös infusion utspädd i 25–50 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6). Infusionstiden får inte understiga 15 minuter.

Dosering baserat på kroppsyta

Ondansetron ska ges omedelbart före kemoterapin som en intravenös engångsdos på 5 mg/m². Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg. Oral behandling kan inledas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (se tabell 1). Vuxendosen får ej överstigas.

Tabell 1 Dosering baserat på kroppsyta för barn och ungdomar från 6 månader till 17 år

Kroppsyta	Dag 1	Dag 2-6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. och 2 mg oralt* efter 12 timmar	2 mg oralt* var 12:e timme

≥ 0,6 m ² till ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. och 4 mg oralt* efter 12 timmar	4 mg oralt* var 12:e timme
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. eller 8 mg i.v. och 8 mg oralt* efter 12 timmar	8 mg oralt* var 12:e timme

* Lämpliga beredningsformer tillgängliga (t.ex. sirap, oral lösning, tabletter) ska användas

Dosering baserad på kroppsvikt

Ondansetron ska ges omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg. På dag 1 kan ytterligare två intravenösa doser ges med 4 timmars mellanrum. Oral behandling kan inledas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (tabell 2). Vuxendosen får ej överstigas.

Tabell 2 Dosering baserat på kroppsvikt för barn och ungdomar från 6 månader till 17 år

Kroppsvikt	Dag 1	Dag 2-6
≤ 10 kg	Upp till 3 doser a 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme.	2 mg oralt* var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser a 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme.	4 mg oralt* var 12:e timme

* Lämpliga beredningsformer tillgängliga (t.ex. sirap, oral lösning, tabletter) ska användas

Postoperativt illamående och kräkningar hos barn och ungdomar från 1 månader till 17 år

För att förebygga postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter som genomgår kirurgiska ingrepp under narkos kan en engångsdos ondansetron ges som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i dosen 0,1 mg/kg (upp till en högsta dos på 4 mg) antingen före, under eller efter induktion av anestesi eller postoperativt.

För behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter rekommenderas dosen 0,1 mg (upp till högst 4 mg) ondansetron, givet som en långsam intravenös injektion.

Äldre ≥ 65 år

Illamående och kräkningar som orsakats av kemoterapi eller strålbehandling

Hos patienter i åldern 65 år och äldre ska alla intravenösa doser spädas och infunderas under 15 minuter. Om upprepad dosering är nödvändig ska doserna ges med 4 timmars mellanrum.

Hos patienter i åldern 65-74 år kan startdosen på 8 mg eller 16 mg ges som en 15-minutersinfusion. Detta kan följas av ytterligare två 8 mg-doser som infunderas under 15 minuter med minst 4 timmas mellanrum.

Hos patienter i åldern 75 år och äldre ska startdosen ondansetron, given som en 15-minutersinfusion, inte överstiga 8 mg. Detta kan följas av ytterligare två intravenösa 8 mg-doser, givna som 15-minutersinfusioner med minst 4 timmas mellanrum (se avsnitt 5.2).

Postoperativt illamående och kräkningar

Det finns endast begränsad erfarenhet gällande användning av ondansetron för prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos äldre. Ondansetron tolereras dock väl av patienter över 65 år.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ondansetrons clearance reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Den totala dygnsdosen får inte överstiga 8 mg hos dessa patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dos, dosintervall eller administreringsätt är nödvändig.

Patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism

Ondansetrons elimineringshalveringstid är oförändrad hos patienter som klassificerats som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen kommer upprepad dosering till dessa patienter inte att ge en exponering som skiljer sig från den hos den övriga populationen. Ingen justering av dygnsdos eller dosintervall är därför nödvändig.

Kompatibilitet med andra läkemedel

Ondansetron kan ges som en intravenös infusion (1 mg/timme). Även om ondansetron inte ska blandas med andra läkemedel för infusion kan följande läkemedel administreras via ondansetron-infusionsaggregatets Y-koppling vid ondansetronkoncentrationer på 16–160 mikrogram/ml (t.ex. 8 mg/500 ml respektive 8 mg/50 ml).

- **Cisplatin:** Koncentrationer upp till 0,48 mg/ml (t.ex. 240 mg i 500 ml) kan administreras under 1-8 timmar.
- **5-fluorouracil:** Koncentrationer upp till 0,8 mg/ml (t.ex. 2,4 mg i 3 liter eller 400 mg i 500 ml) administrerat med en hastighet på minst 20 ml/timme (500 ml/24 timmar). Högre koncentrationer av 5-fluorouracil kan orsaka utfällning av ondansetron. 5-fluorouracilinfusionen kan innehålla upp till 0,045 % magnesiumklorid utöver de övriga hjälpämnen som visats vara kompatibla.
- **Karboplatin:** Koncentrationer i intervallet 0,18–9,9 mg/ml (t.ex. 90 mg i 500 ml till 990 mg i 100 ml) administrerat under 10 minuter till en timme.
- **Etoposid:** Koncentrationer i intervallet 0,144–0,25 mg/ml (t.ex. 72 mg i 500 ml till 250 mg i 1000 ml) administrerat under 30 minuter till en timme.
- **Ceftazidim:** Doser i intervallet 250–2000 mg, beredda med vatten för injektionsvätskor enligt tillverkarens rekommendation (t.ex. 2,5 ml för 250 mg och 10 ml för 2 g cetazidim), givna som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter.
- **Cyklofosfamid:** Doser i intervallet 100 mg till 1 mg, beredda med vatten för injektionsvätskor (5 ml per 100 mg cyklofosfamid) enligt tillverkarens rekommendation, givna som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter.
- **Doxorubicin:** Doser i intervallet 10–100 mg, beredda med vatten för injektionsvätskor (5 ml per 10 mg doxorubicin) enligt tillverkarens rekommendation, givna som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter.
- **Dexametasonnatriumfosfat:** 20 mg dexametasonnatriumfosfat kan ges som en långsam intravenös injektion under 2–5 minuter via Y-kopplingen på ett infusionsaggregat som administrerar 8 mg eller 16 mg ondansetron utspätt i 50-100 ml kompatibel infusionsvätska under cirka 15 minuter. Blandbarhet mellan dexametasonnatriumfosfat och ondansetron har visats, vilket stöder administrering av dessa läkemedel via samma injektionsaggregat vid koncentrationerna 32 mikrogram/ml till 2,5 mg/ml för dexametasonnatriumfosfat och 8 mikrogram/ml till 1 mg/ml för ondansetron.

Administreringsätt

För intravenös eller intramuskulär användning.

Ondansetron Kalceks kan ges som långsam intravenös injektion, långsam intravenös infusion eller intramuskulär injektion.

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Allvarlig hypotoni och medvetslöshet har rapporterats förekomma vid samtidig administrering av ondansetron och apomorfinhydroklorid.

Samtidig användning med apomorfin är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och övervakas noggrant av den medicinsk personalen eftersom andningssvårigheter kan vara ett tecken på överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt (se avsnitt 5.1). Efter godkännande för försäljning har dessutom fall av torsades de pointes rapporterats hos patienter som fått behandling med ondansetron. Ondansetron ska undvikas hos patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron ska ges med försiktighet till patienter som har eller som kan utveckla QT-förlängning, däribland patienter med rubbad elektrolytbalans, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som kan orsaka 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 åtgärdas innan ondansetronbehandlingen påbörjas. Försiktighet ska därför iaktas när ondansetron administreras till patienter med arytmier eller överledningsrubbningar, till patienter som behandlas med antiarytmika eller betablockerare samt till patienter med rubbad elektrolytbalans.

Serotoninsyndrom har observerats vid samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt befogad rekommenderas lämplig övervakning av patienten.

Eftersom ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör försiktighet iaktas för patienter med tecken på försämrad tarmmotilitet (eller tarmobstruktion). Hos dessa patienter ska tarmfunktionen övervakas noga.

Hos patienter som genomgått adenotonsillär kirurgi kan ondansetron maskera en dold blödning. Därför bör dessa patienter noga övervakas efter behandling med ondansetron.

Pediatrik population

Pediatrika patienter som får ondansetron i samband med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant avseende försämrad leverfunktion.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3,52 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,18 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga belägg för att ondansetron vare sig inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel som vanligen administreras samtidigt. Särskilda studier har visat att ondansetron inte interagerar med alkohol, temazepam, furosemid, tramadol, alfentanil, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av flera cytokrom P450-enzym (CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2). Eftersom ondansetron kan metaboliseras av ett stort antal enzymer är risken för kompetitiv metabol interaktion låg och hämning eller minskad aktivitet hos enzymsystem (t.ex. genetiskt CYP2D6-brist)

kompenseras av andra enzymer. Detta resulterar i att totalclearance för ondansetron är i stort sett oförändrad även i dessa fall.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar. Användning av ondansetron tillsammans med QT-förlängande läkemedel kan förlänga QT-intervallet ytterligare. Samtidig användning av ondansetron och kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner (såsom doxorubicin, daunorubicin) eller trastuzumab), antibiotika (såsom erytromycin), antimykotika (såsom ketokonazol), antiarytmika (såsom amiodaron) och betablockerare (såsom atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

Apomorfin

Allvarlig hypotoni och medvetslöshet har rapporterats förekomma vid samtidig administrering av ondansetron och apomorfinhydroklorid. Samtidig användning med apomorfin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

Hos patienter som behandlats med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oral clearance för ondansetron och blodkoncentrationen av ondansetron minskade.

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)

Serotoninsyndrom (som omfattar förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) har rapporterats efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4).

Tramadol

Data från två mindre interaktionsstudier tyder på att ondansetron kan minska den analgetiska effekten av tramadol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka läpp-, käk- och gomdefekter vid administrering under graviditetens första trimester.

I en kohortstudie omfattande 1,8 miljoner gravida kvinnor förknippades användning av ondansetron under den första trimestern med en ökad risk för läpp-, käk- och gomsplatt (3 ytterligare fall per 10 000 behandlade kvinnor; justerad relativ risk, 1,24, [95 % KI 1,03–1,48]).

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmisbildningar.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet.

Ondansetron ska inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Det är okänt om ondansetron/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Inga data finns tillgängliga avseende ondansetrons påverkan på det ammade barnet eller på produktionen av bröstmjolk. Det har dock visats att ondansetron utsöndras i mjölk hos digivande djur (råtta). Därför rekommenderas att avbryta amning före behandling med ondansetron

Fertilitet

Ondansetron har ingen effekt på fertilitet.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga användning av preventivmedel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ondansetron Kalceks har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I psykomotoriska studier försämrar ondansetron inte prestation och orsakar inte heller sedering. Inga negativa effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till ondansetrons farmakologi.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan enligt organsystem (enligt MedDRA-databasen) och frekvens (alla rapporterade händelser). Frekvenserna definieras enligt följande: 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 (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar har generellt fastställts utifrån data från kliniska prövningar. Incidensen för placebo har tagits i beaktande Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar har generellt fastställts utifrån spontanrapportering efter marknadsföring.

Följande frekvenser har beräknats vid rekommenderade standarddoser för ondansetron.

Immunsystemet

Sällsynta: omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, t.ex. anafylaxi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: krampanfall, rörelserubbningar (bl.a. extrapyramidala symptom såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi) observerades utan slutgiltiga belägg för bestående kliniska följd tillstånd

Sällsynta: yrsel, främst vid hastig intravenös tillförsel

Ögon

Sällsynta: övergående synstörningar (t.ex. dimsyn), huvudsakligen vid hastig intravenös tillförsel

Mycket sällsynta: övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös tillförsel

De flesta fall av blindhet som rapporterats gick över inom 20 minuter. De flesta patienterna hade genomgått kemoterapi, som inkluderade cisplatin. Några fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

Hjärtat

Mindre vanliga: bröstsmärta med eller utan ST-sänkning i EKG, bradykardi och arytmier

Sällsynta: förlängning av QT-intervallet (inklusive torsade de pointes)

Ingen känd frekvens: myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: värmekänsla eller blodvallningar

Mindre vanliga: hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: hicka

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning

Ingen känd frekvens: muntorrhet

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden. Dessa händelser var vanliga hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudrodnad

Mycket sällsynta: toxiskt hudutslag inklusive toxisk epidermal nekrolys

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: lokal irritation efter intravenös administrering

Pediatrik population

Biverkningsprofilen hos barn och ungdomar var jämförbar med den som sågs hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

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. Vid oavsiktlig överdosering har dock följande symtom på förgiftning rapporterats: synstörningar, svår förstoppning, hypotoni samt en vasovagal episod med övergående AV-block grad II. I samtliga fall var symtomen övergående. Ondansetron ger en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Övervakning av EKG rekommenderas vid fall av överdosering.

Pediatrik population

Pediatrika fall som överensstämmer med serotonin syndrom har rapporterats efter oavsiktlig peroral överdosering av ondansetron (uppskattat intag som överstiger 4 mg/kg) hos spädbarn och barn i åldern 12 månader till 2 år.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av ondansetron. Vid misstänkt överdosering ska lämplig symptomatisk och understödande behandling sättas in.

Vidare behandling bör ske efter kliniskt behov eller enligt rekommendation från

Giftinformationscentralen.

Användning av kräkrot (ippecacuanha) för behandling av ondansetronöverdos rekommenderas inte, eftersom den antiemetiska effekten av ondansetron gör att patienten sannolikt inte svarar på behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en kraftig och mycket selektiv 5HT₃-receptorantagonist. Den exakta verkningsmekanismen för kontroll av illamående och kräkningar är inte känd.

Kemoterapeutika med cytotoxisk verkan och strålbehandling kan orsaka utsöndring av 5HT (serotonin) i tunntarmen, vilket initierar en kräkreflex genom aktivering av vagala afferenter via 5HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex.

Aktivering av vagala afferenter kan också orsaka utsöndring av 5HT i *area postrema*, vilket ytterligare stimulerar kräkning genom centrala mekanismer. Ondansetrons effekt vid illamående och kräkningar till följd av cytotoxisk kemoterapi eller strålbehandling beror därmed sannolikt på kompetitiv antagonism av 5HT₃-receptorer i nervceller belägna både i det perifera och det centrala nervsystemet.

Verkningsmekanismen vid postoperativt illamående och kräkningar är okänd, men antas ha en liknande förlopp som vid illamående och kräkningar orsakat av kemoterapi.

Farmakodynamisk effekt

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin.

QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QT-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 % KI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 19,6 (21,5) ms. Vid den lägre testade dosen på 8 mg var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % KI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) ms. I studien registrerades inga QTcF-mätningar över än 480 millisekunder och ingen QTcF-förlängning var längre än 60 ms. Inga signifikanta förändringar sågs i uppmätta PR- eller QRS-intervall i EKG.

Klinisk effekt

Pediatrik population

Illamående och kräkningar orsakat av kemoterapi

Effekten av ondansetron för att kontrollera kräkningar och illamående orsakat av kemoterapi utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1-18 år (S3AB3006). På dagar med kemoterapi fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² i.v. och ondansetron 4 mg oralt efter 8-12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg i.v. och placebo oralt efter 8-12 timmar. Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron som lösning två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig kontroll av kräkningar under den svåraste kemoterapidagen uppnåddes hos 49 % (med 5 mg/m² i.v. och ondansetron 4 mg oralt) och 41 % (med 0,45 mg/kg i.v. och placebo oralt).

I en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad prövning (S3AB4003) med 438 patienter i åldern 1-17 år uppnåddes fullständig emeskontroll under den svåraste kemoterapidagen hos 73 % av patienterna som fått intravenöst ondansetron i dosen 5 mg/m² tillsammans med 2-4 mg peroralt dexametason, och hos 71 % av patienterna som fått ondansetron som lösning i dosen 8 mg tillsammans med 2-4 mg peroralt dexametason på samma dag som kemoterapin. Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron som lösning två gånger dagligen i 2 dagar. Ingen skillnad sågs i biverkningsincidens eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i åldern 6 till 48 månader undersöktes i en öppen, icke-jämförande, enarmsstudie (S3A40320). Alla barn fick tre doser intravenöst ondansetron (0,15 mg/kg) som gavs 30 minuter innan kemoterapin påbörjades och därefter 4 respektive 8 timmar efter den första dosen. Fullständig emeskontroll uppnåddes hos 56 % av patienterna.

I en annan öppen, icke-jämförande studie med en enstaka behandlingsgrupp på 28 barn (S3A239) undersöktes effekten av en intravenös dos ondansetron på 0,15 mg/kg följt av två perorala doser ondansetron på 4 mg hos barn under 12 år och 8 mg hos barn 12 år och äldre. Fullständig kontroll av kräkningar uppnåddes hos 42 % av patienterna.

Postoperativt illamående och kräkningar

Effekten av en engångsdos ondansetron för att förebygga postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie på 670 barn i åldern 1-24 månader (gestationsålder ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg) (S3A40323). Deltagarna som ingick i studien hade bokats in för elektiv kirurgi under narkos och hade ASA \leq III. Inom fem minuter från induktion av anestesi gavs en enkel dos ondansetron om 0,1 mg/kg. Andelen deltagare som upplevde åtminstone en period med kräkningar under den 24 timmar långa utvärderingsperioden var större för patienter som fick placebo än för dem som fick ondansetron (28 % jämfört med 11 %, $p < 0,0001$).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har utförts med 1469 manliga och kvinnliga patienter (i åldern 2-12 år) som genomgått generell anestesi. Patienterna randomiserades till att få antingen intravenösa engångsdoser ondansetron (0,1 mg/kg för pediatrika patienter som vägde 40 kg eller mindre, 4 mg för pediatrika patienter som vägde mer än 40 kg; patientantal = 735) eller placebo (patientantal = 734). Prövningsläkemedlet administrerades under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter induktion av anestesi. Ondansetron var signifikant mer effektiv än placebo i att förebygga illamående och kräkningar. Resultaten av dessa studier sammanfattas i nedanstående tabell.

Studie	Resultatmått	Ondansetron %	Placebo %	p-värde
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Inget illamående	64	51	0,004
S3GT11	Inga kräkningar	60	47	0,004

CR = inga episoder av kräkningar, ingen akut insatt medicinering eller utträde ur studien

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron förblir oförändrade i samband med upprepad dosering.

Absorption

Maximal plasmakoncentration på 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timmar efter peroral administrering av en 8 mg-dos. Efter administrering av intramuskulär eller intravenös engångsdos på 4 mg ondansetron uppnås motsvarande blodkoncentrationer inom 10 minuter.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state är cirka 140 liter. 70-76 % av ondansetron är bundet till plasmaprotein.

Metabolism och eliminering

Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst genom hepatisk metabolism via flera olika enzymssystem. Avsaknad av enzymet CYP2D6 (debrisokin-polymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron. Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Den terminala halveringstiden är cirka 3 till 5 timmar.

Särskilda patientgrupper

Könsskillnader har visats i ondansetrons disposition. Hos kvinnor sågs snabbare och högre grad av absorption efter en oral dos samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerad för vikt).

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

Hos pediatrika patienter i åldern 1-4 månader ($n = 19$) som genomgått kirurgi var viktnormaliserad clearance cirka 30 % långsammare än hos patienter i åldern 5-24 månader ($n = 22$) men jämförbar med patienter i åldern 3-12 år. Genomsnittlig halveringstiden hos patienterna i åldersgruppen 1-4 månader var 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienterna i åldersgrupperna 5-24 månader respektive 3-12 år. Skillnaderna i de farmakokinetiska parametrarna i åldersgruppen 1-4 månader kan delvis

förklaras av den högre procentandelen vatten i kroppen hos nyfödda och spädbarn och en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron.

Hos pediatrika patienter i åldern 3-12 år som genomgått elektiv kirurgi med allmän anestesi minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym för ondansetron i jämförelse med de värden som sågs för vuxna patienter. Båda parametrarna växte lineärt med kroppsvikt och vid 12 års ålder närmade sig värdena de värden som ses hos unga vuxna. När värdena för clearance och distributionsvolym normaliserades med avseende på kroppsvikt, var värdena för dessa parametrar snarlika mellan de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektivt för att normalisera systemisk exponering hos pediatrika patienter.

En populationsfarmakokinetisk analys genomfördes på 428 försökspersoner (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) för ondansetron efter oral eller intravenös dosering hos barn och ungdomar jämförbar med vuxnas med undantag av spädbarn i åldern 1-4 månader. Distributionsvolymen var relaterad till ålder och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt men inte till ålder med undantag av spädbarn i åldern 1-4 månader. Det är svårt att avgöra om det fanns en ytterligare minskning av clearance relaterad till åldern hos spädbarn i åldern 1-4 månader eller endast en naturlig variabilitet till följd av det låga antalet deltagare i denna åldersgrupp. Eftersom patienter yngre än 6 månader endast får en engångsdos för att förebygga postoperativt illamående och kräkningar är minskat clearance sannolikt inte kliniskt relevant.

Äldre

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

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) minskar både systemisk clearance och distributionsvolym efter intravenös administrering av ondansetron, vilket resulterar i en liten men kliniskt signifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med gravt nedsatt njurfunktion vilka behövde regelbunden hemodialys (undersökta mellan dialystillfällena) visade att ondansetron farmakokinetik i stort sett var oförändrad efter intravenös administrering.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är ondansetrons systemiska clearance avsevärt reducerad, eliminationshalveringstiden förlängd (15-32 timmar) och den perorala biotillgängligheten närmar sig 100 % på grund av nedsatt presystemisk metabolism.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxicitetstudier

I reproduktionstoxicitetsstudier på råtta och kanin sågs inga tecken på skadliga effekter på fostret när ondansetron administrerades under organogenesen i en dos cirka 6 respektive 24 gånger högre än den högsta rekommenderad dosen till människa på 24 mg/dag, baserat på kroppsytta.

I studier av embryofetal utveckling hos råtta och kanin fick dräktiga djur orala doser ondansetron upp till 15 mg/kg/dag respektive 30 mg/kg/dag under organogenesen. Med undantag för en smärre minskning i maternell kroppsvikt hos kaninerna sågs inga signifikanta effekter av ondansetron på moderdjuren eller utveckling av deras avkomma. Doser på 15 mg/kg/dag hos råttor och 30 mg/kg/dag hos kaniner motsvarande ungefär 6 respektive 24 gånger högre än den högsta rekommenderad dosen till människa på 24 mg/dag, baserat på kroppsytta.

I toxicitetsstudier på pre-och postnatal utveckling fick dräktiga råttor orala doser ondansetron på upp till 15 mg/kg/dag från gestationsdag 17 fram till födseln dag 21. Med undantag för en smärre minskning i maternell kroppsvikt sågs inga toxiska effekter av ondansetron på dräktiga råttor eller på pre- och postnatal utveckling av deras avkommor, inklusive reproduktionsbeteende hos den tillhörande F1-generationen. I dosen 15 mg/kg/dag till råttor var den maternella dosen cirka 24 gånger högre än den högsta rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytta.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölken hos råtta, med en mjölk/plasmakvot på 5,2/1. En studie på klonade jonkanaler från humanhjärta visade att ondansetron har förmåga att påverka hjärtats repolarisering genom blockad av hERG-kaliumkanaler i kliniskt relevanta koncentrationer. Tillfälliga förändringar i EKG har rapporterats kliniskt (se avsnitt 4.4).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumcitratdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ondansetron Kalceks injektions-/infusionsvätska, lösning ska inte administreras i samma spruta eller samma infusionsaggregat som andra läkemedel.
Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter ampullens öppnande

Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 7 dagar vid 25 °C och vid 2–8 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska det utspädda läkemedlet användas direkt. Om den utspädda lösningen inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml eller 4 ml lösning i klara glasampuller med en brytpunkt.
Ampullerna är förpackade i ett inlägg. Inlägget är placerat i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar:
5, 10 eller 25 ampuller

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet ska okulärbesiktigas före användning. Läkemedlet ska inte användas vid synliga tecken på försämring (t.ex. partiklar eller missfärgning).

Läkemedlet ska användas omedelbart efter ampullens öppnande. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ondansetron Kalceks ska inte autoklaveras.

Får spädas med följande intravenösa infusionsvätskor:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
- glukoslösning 50 mg/ml (5 %)
- mannitollösning 100 mg/ml (10 %)
- Ringers lösning
- kaliumkloridlösning 3 mg/ml (0,3 %) och natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
- kaliumkloridlösning 3 mg/ml (0,3 %) och glukoslösning 50 mg/ml (5 %)
- lakterad Ringers lösning

Ondansetron Kalceks har visats vara kompatibel med sprutor av polypropen (PP), flaskor av typ I-glas, infusionspåsar av polyeten (PE), polyvinylklorid (PVC) och etylvinylacetat (EVA) och slangar av PVC och PE vid spädning med ovan nämnda injektionsvätskor. Outspätt Ondansetron Kalceks injektions-/infusionsvätska, lösning har visats vara kompatibel med PP-sprutor.

Kompatibilitet med andra läkemedel

Ondansetron kan ges som en intravenös infusion (med en infusionshastighet på 1 mg/timme). Följande läkemedel administreras via ondansetron-infusionsaggregatets Y-koppling vid ondansetronkoncentrationer på 16–160 mikrogram/ml (t.ex. 8 mg/500 ml respektive 8 mg/50 ml) (se avsnitt 4.2).

- Cisplatin
- 5-fluorouracil
- Karboplatin
- Etoposid
- Ceftazidim
- Cyklofosamid
- Doxorubicin
- Dexametason

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tfn: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38440

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.08.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.08.2022