

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zofran 2 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ondansetronihydrokloridihydraatti vastaten ondansetronia 2 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Zofran-injektioneste on kirkas ja väritön steriili liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu.
Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito.

Lapset

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu ≥ 6 kuukauden ikäisillä lapsilla.
Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito ≥ 1 kuukauden ikäisillä lapsilla.

Zofranin oraalista annostusta postoperatiivisessa pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ei ole tutkittu lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Zofranin muita valmistemuotoja ovat kalvopäällysteinen tabletti, peräpuikko ja Zofran Zydis kylmäkuivattu tabletti. Tarkemmat tiedot löytyvät näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoista.

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Aikuiset

Syövän hoidon aiheuttama emetogeeninen vaikutus vaihtelee annoksen sekä käytettyjen solunsalpaajakombinaatioiden mukaan. Zofranin antotapa ja vuorokausiannos, joka vaihtelee 8 mg:sta 32 mg:aan, valitaan hoitotilanteen mukaisesti.

Potilaille, jotka saavat emetogeenistä kemoterapiaa tai sädehoitoa, injisoidaan 8 mg Zofrania laskimoon (vähintään 30 sekuntia kestäväenä injektiona) välittömästi ennen hoidon aloittamista.

Voimakkaasti emetogeenisessä kemoterapiassa ondansetronia voidaan antaa aluksi laskimoon enintään 16 mg 15 minuutin infuusiona. Laskimoon saa antaa kerralla enintään 16 mg. Yli 16 mg kerta-annoksia ei saa käyttää annosriippuvaisen QT-ajan pidentymisen riskistä johtuen (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annostelun valintaan vaikuttaa oleellisesti emetogeenisen altistuksen vaikeusaste.

Ondansetronin tehoa voimakkaasti emetogeenisessä kemoterapiassa voidaan parantaa antamalla 20 mg:n kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia laskimoon ennen kemoterapian aloittamista.

Yli 8 mg:n ja enintään 16 mg:n annokset laskimoon on laimennettava ennen antoa 50–100 ml:aan 0,9 % natriumkloridi-infuusioliuosta tai 5 % glukoosi-infuusioliuosta ja annettava vähintään 15 minuutin infuusiona (ks. kohta 6.6). Enintään 8 mg:n ondansetroniannoksia ei tarvitse laimentaa vaan ne voi antaa vähintään 30 sekunnin hitaana injektiona lihakseen tai laskimoon.

Ondansetronin aloitusannoksen jälkeen voidaan antaa kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon (vähintään 30 sekuntia kestäväenä injektiona) tai lihakseen neljän tunnin välein tai jatkuvana infuusiona 1 mg/h 24 tunnin ajan.

Pitkittyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisen vuorokauden jälkeen Zofranin antamista jatketaan suun kautta tai peräsuoleen.

Pediatriset potilaat (≥ 6 kk–17 v)

Annos solunsalpaajahoidon aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun voidaan laskea kehon pinta-alan (body surface area, BSA) tai painon mukaan (ks. jäljempänä). Painon mukaan laskettuna päivittäinen kokonaisannos on korkeampi kuin BSA:n mukaan laskettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Zofran-injektio tulisi laimentaa 5 % glukoosiliuksella tai 0,9 % natriumkloridiliuksella tai muulla yhteensopivalla infuusionesteellä (ks. kohta 6.6) ja antaa vähintään 15 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona.

Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoa saatavilla Zofranin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoa saatavilla Zofranin käytöstä lapsilla sädehoidon aiheuttamassa pahoinvoinnissa ja oksentelussa.

Annostelu kehon pinta-alan mukaan:

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

Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua, ja sitä voidaan jatkaa 5 päivän ajan (taulukko 1). Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisille tarkoitettua annosta.

Taulukko 1. BSA:n mukainen annostelu solunsalpaajahoidon – lapset iältään ≥ 6 kk ja nuoret

BSA	Päivä 1 ^{a, b}	Päivät 2–6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. 2 mg p.o. 12 tunnin kuluttua	2 mg p.o. joka 12. tunti
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. 4 mg p.o. 12 tunnin kuluttua	4 mg p.o. joka 12. tunti

^aLaskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

^bPäivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten annosta.

Annostelu painon mukaan:

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

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

Kaksi lisäännosta laskimoon voidaan antaa 4 tunnin välein. Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten annosta.

Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua, ja sitä voidaan jatkaa 5 päivän ajan (taulukko 2).

Taulukko 2. Painon mukainen annostelu solunsalpaajahoitoon – lapset iältään ≥ 6 kk ja nuoret

Paino	Päivä 1 ^{a, b}	Päivät 2–6 ^b
≤ 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg i.v. 4 tunnin välein	2 mg p.o. joka 12. tunti
> 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg i.v. 4 tunnin välein	4 mg p.o. joka 12. tunti

^aLaskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

^bPäivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten annosta.

Iäkkäät potilaat

Kaikki annokset laskimoon vähintään 65-vuotiaille potilaille on laimennettava ja annettava 15 minuutin infuusiona. Mahdollisessa toistuvassa annossa antovälin on oltava vähintään 4 tuntia.

65–74-vuotiaille potilaille aloitusannos laskimoon on 8 mg tai 16 mg ondansetronia 15 minuutin infuusiona. Tämän jälkeen voidaan antaa kaksi 8 mg:n annosta 15 minuutin infuusiona vähintään 4 tunnin välein.

Vähintään 75-vuotiaille potilaille aloitusannos laskimoon saa olla enintään 8 mg ondansetronia 15 minuutin infuusiona. Tämän jälkeen voidaan antaa kaksi 8 mg:n annosta 15 minuutin infuusiona vähintään 4 tunnin välein (ks. kohta 5.2, Erytispotilasryhmät, Iäkkäät potilaat).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Muutoksia annostuksessa tai antotavassa ei tarvitse tehdä.

Heikentynyt maksan toiminta

Ondansetronin puhdistuma on merkitsevästi pienentynyt ja puoliintumisaika seerumissa pidentynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa, ja siksi laskimonsisäistä tai oraalista antotapaa suositellaan.

Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta (hidas CYP2D6-entsyymin aktiivisuus)

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

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

Aikuiset

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn Zofrania voidaan antaa 1–4 mg:n kerta-annos hitaana injektiona laskimoon anestesian induktion yhteydessä.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon suositellaan annettavaksi 4–8 mg:n kerta-annos hitaana injektiona laskimoon.

Pediatriset potilaat (≥ 1 kk–17 v)

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn lapsille, jotka on leikattu yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa hitaana (vähintään 30 sekunnin) injektiona laskimoon kerta-annoksella 0,1 mg/kg ennen anestesian induktiota, sen yhteydessä tai sen jälkeen. Maksimiannos on 4 mg.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon lapsille, jotka on leikattu yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa hitaana (vähintään 30 sekunnin) injektiona laskimoon kerta-annoksella 0,1 mg/kg. Maksimiannos on 4 mg.

Kokemukset ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa alle 2-vuotiaille lapsille puuttuvat.

Läkkäät potilaat

Kokemusta Zofranin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa läkkäillä on rajoitetusti; kuitenkin yli 65-vuotiaat solunsalpaajahoitoa saavat potilaat sietävät hyvin ondansetronia.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Muutoksia annostuksessa tai antotavassa ei tarvitse tehdä.

Heikentynyt maksan toiminta

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi vähentynyt ja puoliintumisaika seerumissa pidentynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa, ja siksi laskimonsisäistä tai oraalista antotapaa suositellaan.

Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta (hidas CYP2D6-entsyymin aktiivisuus)

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

4.3 Vasta-aiheet

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeasteista hypotoniaa ja tajunnanmenetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyttä on raportoitu potilailla, joilla on todettu yliherkkyyttä muille selektiivisille 5-HT₃-reseptoriantagonisteille. Hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset tulee hoitaa oireenmukaisesti, ja niihin tulee kiinnittää erityistä huomiota yliherkkyysreaktioiden esiasteina.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa 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-ajan pidentyminen. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia tai jotka käyttävät muita QT-aikaa pidentäviä tai elektrolyyttitasapainoa muuttavia lääkevalmisteita.

Ondansetronilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sydänlihaskemiamia. Joillakin potilailla, erityisesti lääkettä laskimonsisäisesti saaneilla, oireet ilmenivät välittömästi ondansetronin antamisen jälkeen. Potilaita on varoitettava sydänlihaskemian merkeistä ja oireista. Tämän vuoksi ondansetronin annostelun aikana ja sen jälkeen pitää noudattaa varovaisuutta.

Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen ondansetronin antoa.

Ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden samanaikaisen käytön jälkeen on ilmoitettu esiintyneen serotoniinioireyhtymää (ks. kohta 4.5). Jos potilaan kliininen tila edellyttää samanaikaista hoitoa ondansetronilla ja muilla serotonergisillä lääkkeillä, potilasta tulisi havainnoida asianmukaisesti.

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

Ondansetronin käyttö pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn potilaille, joille on tehty kita- ja nielurisan poistoleikkaus, voi peittää piilevän verenvuodon. Siksi tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti ondansetronin annon jälkeen.

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Saadun natriumin määrä voi kuitenkin olla suurempi, jos Zofranin ennen antoa tehtävään laimentamiseen käytetään suolaliuosta (0,9 % w/v natriumkloridiliuos).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole todisteita siitä, että ondansetroni aiheuttaisi tai estäisi muiden sen kanssa yleisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliaa. Tutkimuksissa on osoitettu, että ondansetronilla ei ole yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan yhdessä alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, tramadolin, morfiinin, lidokaiinin, tiopentaalin tai propofolin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu useiden maksan sytokromi P450-entsyymien välityksellä: CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2. Johtuen monien metaboloivien entsyymien kyvystä metaboloida ondansetronia entsyymi-inhibitio tai yhden entsyymin heikentynyt aktiiviteetti (esim. CYP2D6:n geneettinen puutos) kompensoituu yleensä muilla entsyyimeillä. Tämän seurauksena ondansetronin kokonaispuhdistuma ei merkittävästi muutu eikä annoksen muutos ole tarpeen.

Apomorfiini

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeasta hypotoniasta ja tajunnanmenetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

Fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini

Potilailla, joita hoidettiin voimakkailla CYP3A4-entsyymien indusoijilla (esim. fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini), suun kautta annetun ondansetronin puhdistuma kasvoi ja ondansetronin pitoisuudet veressä laskivat.

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

Ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden, myös serotoniinin selektiivisten takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), samanaikaisen käytön jälkeen on ilmoitettu esiintyneen serotoniinioireyhtymää (oireita ovat mielen tilan muuttuminen, autonomisen hermoston epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) (ks. kohta 4.4).

Tramadoli

Tiedot pienistä tutkimuksista viittaavat siihen, että ondansetroni saattaa heikentää tramadolin analgeettista tehoa.

Varovaisuutta on noudatettava, kun ondansetronia annetaan samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa ja/tai lääkkeiden kanssa, jotka aiheuttavat elektrolyyttihäiriöitä. Ondansetronin käyttö sydäntoksisten lääkkeiden (esim. antrasykliinien) kanssa voi lisätä arytmiariskiä (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutustutkimuksia ondansetronilla ja anestesian aikana käytetyillä lääkkeillä ei ole tehty.

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 suulakihihalkion 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

Ei tiedetä, erittykö Zofran ihmisen rintamaitoon. Zofranin vaikutuksista imetettyyn lapseen tai maidontuotantoon ei ole tietoja. Kokeet ovat kuitenkin osoittaneet, että ondansetroni siirtyy imettävillä eläimillä (rotilla) maitoon. Tämän vuoksi imettämistä ei suositella ondansetronia saaville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmien ja frekvenssien mukaisesti. Frekvenssit määritetään 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 yleiset, yleiset ja melko harvinaiset tapahtumat on yleensä määritetty kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Esiintymistiheys plasebolla 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.

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: välittömät yliherkkyysoireet, joskus vakavat, anafylaksi mukaan lukien.

Hermosto

Hyvin yleiset: päänsärky.

Melko harvinaiset: kouristukset, liikehäiriöt (mm. ekstrapyramidaalireaktiot, kuten dystoniset reaktiot, okulogyriset kriisit ja dyskinesia).¹

Harvinaiset: huimaus lähinnä nopean i.v.-annon yhteydessä.

Silmät

Harvinaiset: ohimenevät näköhäiriöt (esim. näön hämärtyminen) pääasiallisesti laskimonsisäisen annon

yhteydessä.

Hyvin harvinaiset: ohimenevä näönmenetys pääasiallisesti laskimonsisäisen annon yhteydessä.²

Sydän

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

Harvinaiset: QTc-ajan pidentyminen (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia).

Verisuonisto

Yleiset: lämmöntunne tai punastuminen.

Melko harvinaiset: hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: hikka.

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ummetus.

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: oireeton maksaentsyymiarvojen kohoaminen.³

Iho ja ihonalainen kudos

Hyvin harvinaiset: äkillinen toksinen ihottuma, myös toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: paikalliset i.v.-injektiopaikan reaktiot.

¹Todettu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.

²Suurin osa ilmoitetuista näönmenetyksistä palautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet sisplatiinia sisältäviä kemoterapia-aineita. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.

³Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

Pediatriset potilaat

Haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla todettuun.

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut ja kirjallisuudesta saadut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon)

Seuraavat haittavaikutukset on ilmoitettu Zofranin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä spontaaneina haittavaikutusraportteina tai kirjallisuusraportteina. Koska nämä tapaukset on ilmoitettu vapaaehtoisesti tuntemattoman suuruudesta otannasta, yleisyyttä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti ja tästä johtuen yleisyysluokitus on 'tuntematon'. Haittavaikutukset on listattu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti.

Sydän

Sydänlihasiskemia (esiintymistiheys tuntematon) (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Ondansetronin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Yleisimmin raportoidut oireet olivat samanlaisia kuin ne, joita on raportoitu suositeltuja annoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Ilmenemismuotoina on raportoitu mm. näköhäiriöitä, vaikeaa ummetusta, hypotensiota ja vasovagaalisia episodeja, joihin on liittynyt ohimenevä toisen asteen eteis-kammiokatkos.

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

Pediatriset potilaat

12 kk:n - 2 vuoden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla on raportoitu tahattoman, suun kautta otetun ondansetronin yliannostuksen jälkeen (arvioitu annos yli 4 mg/kg) pediatrisia potilastapauksia, joissa oirekuva vastaa serotoniinioireyhtymää.

Hoito

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

Jatkohoito sovitetaan kliinisen tilan mukaan tai Myrkytystietokeskuksen antamien ohjeiden mukaan.

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: serotoniiniantagonistit, ATC-koodi: A04AA01

Vaikutusmekanismi

Ondansetroni on voimakas ja selektiivinen 5-HT₃-reseptoriantagonisti. Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvainten hoitoon käytetyt kemoterapia-aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-hydroksitryptamiinin 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-hydroksitryptamiinin vapautumista *area postrema*, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla. Tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin välityksellä. Näin ollen ondansetronin vaikutus sytotoksisen kemoterapian ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa todennäköisesti perustuu 5-HT₃-reseptoriantagonismille sekä perifeerisen että keskushermoston neuroneissa. Vaikutusmekanismit postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa eivät ole tiedossa, mutta yhteisiä neurofarmakologisia ratoja sytotoksisen kemoterapian indusoiman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa todennäköisesti on.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuuksia.

QT-ajan pidentyminen

Ondansetronin vaikutusta QTc-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 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 (21,5) millisekuntia. Pienimmällä tutkitulla 8 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen oli 5,8 (7,8) millisekuntia lähtötasokorjauksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa ei todettu yli 480 millisekunnin QTc-aikoja, eikä yli 60 millisekunnin QTc-ajan pitenemisiä. PR:n tai QRS:n kestossa ei havaittu merkittäviä muutoksia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin tehoa syövän kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa arvioitiin randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa 415 potilaalla iältään 1–18 vuotta (S3AB3006). Kemoterapiapäivinä potilaat saivat joko ondansetronia 5 mg/m² i.v. + 8–12 tunnin kuluttua 4 mg p.o. tai ondansetronia 0,45 mg/kg i.v. + 8–12 tunnin kuluttua plaseboa p.o. Oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä 49 %:lla potilaista annostuksella 5 mg/m² i.v + ondansetroni 4 mg p.o. ja 41 %:lla annostuksella 0,45 mg/kg i.v. + plasebo p.o. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 3 päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Randomoidussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (S3AB4003) 438 potilaalla iältään 1–17 vuotta oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä

- 73 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin laskimoon annoksella 5 mg/m² yhdessä 2–4 mg p.o. deksametasonin kanssa.
- 71 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin siirappina annoksella 8 mg + 2–4 mg p.o. deksametasonia kemoterapiapäivinä.

Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 2 päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Ondansetronin tehoa tutkittiin 75 lapsella iältään 6–48 kuukautta avoimessa, ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa (S3A40320). Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n annosta ondansetronia laskimoon, annettuna 30 min ennen solunsalpaajahoidon aloitusta ja sen jälkeen 4 ja 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Oksentelu saatiin kokonaan kuriin 56 %:lla potilaista.

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

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy

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

Neljä plasebokontrolloitua, kaksoissokkotutkimusta on tehty 1 469 mies- ja naispuolisella potilaalla (2–12 vuotta), joille tehtiin toimenpide yleisanestesiassa. Potilaat randomoitiin joko ondansetronin i.v. kerta-annokselle (0,1 mg/kg 40 kg tai sitä vähemmän painaville lapsipotilaille, 4 mg yli 40 kg painaville

lapsipotilaille; potilaiden lukumäärä = 735) tai plasebolle (potilaiden lukumäärä = 734). Tutkimuslääke annettiin vähintään 30 sekunnin kuluessa, välittömästi ennen anestesian induktiota tai heti sen jälkeen. Ondansetroni oli merkitsevästi tehokkaampi kuin plasebo ehkäisemään pahoinvointia ja oksentelua. Näiden tutkimusten tulokset esitetään taulukossa 3.

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

Tutkimus	Päätepiste	Ondansetroni %	Plasebo %	p-arvo
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	ei pahoinvointia	64	51	0,004
S3GT11	ei oksentelua	60	47	0,004

CR = ei pahoinvointikohtauksia, ei varalääkkeen tarvetta eikä tutkimuksesta vetäytymistä

5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettuna ondansetronin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1,5 tunnissa. Keskimääräinen biologinen hyötyosuus terveillä miespuolisilla koehenkilöillä on noin 55–60 % 8 mg:n tabletin kerta-annoksen jälkeen. Laskimonsisäisenä infuusiona annettuna ondansetronin (4 mg) huippupitoisuudet plasmassa (65 ng/ml) saavutetaan viiden minuutin annon jälkeen. Ondansetronin eliminoituminen on samanlainen sekä suun kautta että laskimonsisäisesti tapahtuneen annon jälkeen, ja eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia, joskin tämä saattaa iäkkäillä henkilöillä pitkittyä noin 5 tuntiin.

Lääke metaboloituu huomattavassa määrin, ja metaboliitit erittyvät ulosteisiin ja virtsaan. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 70–76 %. CYP2D6-entsyymien (debrisokiinipolymorfismi) puuttuminen ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan. Ondansetronin farmakokinetiikka ei muutu käytettäessä toistuvia annoksia.

Erityispopulaatioryhmät

Sukupuoli

Sukupuolten välisiä eroja on todettu ondansetronin farmakokinetiikassa. Suun kautta annettuna ondansetroni imeytyy nopeammin ja suuremmissa määrin naisilla. Naisilla kokonaispuhdistuma ja jakautumistilavuus ovat pienemmät.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma > 15 ml/min), sekä systeeminen puhdistuma että jakautumistilavuus ovat pienentyneet i.v.-annon jälkeen. Tästä on seurauksena lievä eliminaation puoliintumisaajan kasvu (5,4 h), joka ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävä. Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä, säännöllistä hemodialyysia vaativilla potilailla tehty tutkimus osoitti ondansetronin farmakokinetiikan olevan olennaisesti muuttumaton i.v.-annon jälkeen.

Heikentynyt maksan toiminta

Potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt, ondansetronin systeeminen puhdistuma on huomattavasti pienentynyt ja eliminaation puoliintumisaikat pidentyneet (15–32 h).

Pediatriset potilaat (1 kk–17 v)

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

jakautumistilavuudella.

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

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 428 henkilöllä (syöpäpotilaita, kirurgisia potilaita ja terveitä vapaaehtoisia, jotka olivat iältään 1 kuukaudesta 44 vuoteen) ondansetronin laskimonsisäisen annon jälkeen. Analyysin perusteella ondansetronin systeeminen altistus (AUC) oraalisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisten altistukseen, paitsi 1–4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. Jakautumistilavuus oli suhteessa ikään, ja se oli pienempi aikuisilla kuin vauvoilla ja lapsilla. Puhdistuma oli suhteessa painoon, mutta ei ikään, paitsi 1–4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. On vaikea tehdä johtopäätöksiä, onko kyseessä puhdistuman lisääntyminen suhteessa ikään 1–4-kuukautisilla vauvoilla vai onko kyseessä ryhmän sisäinen vaihtelu tämän ikäryhmän tutkimushenkilöiden pienestä määrästä johtuen. Koska alle 6 kuukauden ikäiset potilaat saavat vain kerta-annoksen leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon, alentuneella puhdistumalla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Iäkkäät potilaat

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

Plasman ondansetronipitoisuuteen ja altistus-vasteeseen perustuvan tuoreen mallinnuksen mukaan vaikutus QTcF-arvoon on ennustettavasti suurempi ≥ 75-vuotiailla potilailla kuin nuorilla aikuisilla. Yli 65-vuotiaille ja yli 75-vuotiaille potilaille on erityiset i.v.-annostusohjeet (ks. kohta 4.2, Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu, Iäkkäät potilaat).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kloonatuilla sydämen ionikanavilla tehty tutkimus on osoittanut, että ondansetroni voi vaikuttaa sydämen polarisaatioon salpaamalla HERG-kanavia. Varmuutta tämän löydöksen kliinisestä merkityksestä ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Zofran-injektionestettä ei pidä antaa samassa ruiskussa tai infuusiossa muiden lääkkeiden kanssa. Zofran-injektionesteen voi lisätä vain suositeltuihin infuusionesteisiin.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot: 10 x 2 ml ja 8 x 4 ml. Ulkopakkauksessa on kaksi 5 tai 4 lasiampullia sisältävää muovipakkausta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Zofran-injektionesteen ampulleja ei pidä steriloida autoklaavissa.

Yhteensopivuus infuusionesteiden kanssa

Zofran-injektioneste tulee lisätä vain suositeltuihin infuusionesteisiin.

Hyvän farmaseuttisen käytännön mukaisesti laskimonsisäiset liuokset on valmistettava juuri ennen infuusion antamista. Kuitenkin Zofran-injektionesteen on osoitettu säilyvän seitsemän vuorokautta huoneenlämpötilassa (alle +25 °C) fluoresoivassa valossa tai jääkaapissa seuraaviin infuusionesteisiin lisättyinä:

0,9 % natriumkloridiliuos (fysiologinen keittosuolaliuos)

5 % glukoosiliuos

Ringerin liuos

0,3 % kaliumkloridiliuos + 0,9 % natriumkloridiliuos

0,3 % kaliumkloridiliuos + 5 % glukoosiliuos

Yhteensopivuustutkimukset on tehty polyvinyylikloridi (PVC) -infuusiopusseilla ja PVC-infuusiolaitteistolla. Täysin vastaavaan säilyvyyteen päästään myös käyttämällä polyetyleni-infuusiopusseja tai tyyppi I:n lasipulloja (Glass Type I, Ph.Eur.). Zofranin laimennokset 0,9 % natriumkloridi- tai 5 % glukoosiliuoksissa on osoitettu säilyviksi polypropyleeniruiskuissa. Vastavasti katsotaan, että Zofran-injektioneste laimennettuna muiden yhteensopivien infuusionesteiden kanssa säilyy polypropyleeniruiskuissa.

Huom! Valmisteen on oltava tarkoituksenmukaisissa aseptisissä olosuhteissa, mikäli tarvitaan pidennettyjä säilytysaikoja.

Yhteensopivuus muiden lääkkeiden kanssa

Zofrania voidaan antaa infuusiona laskimoon nopeudella 1 mg/h esim. infuusiopussista tai infuusiopumpulla. Seuraavat lääkkeet voidaan antaa siirtolaitteen Y-kappaleen kautta Zofranin pitoisuuksilla 16–160 mikrog/ml (esim. 8 mg/500 ml ja 8 mg/50 ml).

Sisplatiini

Lääke annetaan pitoisuuksina ad 0,48 mg/ml (esim. 240 mg 500 ml:ssa) 1–8 tunnin kuluessa.

Flurasiiili (5-fluorourasiili)

Lääke annetaan pitoisuuksina ad 0,8 mg/ml (esim. 2,4 g 3000 ml:ssa tai 400 mg 500 ml:ssa) nopeudella, joka on vähintään 20 ml/h (500 ml/24 h). Suuremmat flurasiiilipitoisuudet saattavat aiheuttaa ondansetronin saostumista. Flurasiiili-infuusio voi sisältää ad 0,045 % w/v magnesiumkloridia muiden yhteensopiviksi osoitettujen aineiden lisäksi.

Karboplatiini

Lääke annetaan pitoisuusrajoissa 0,18–9,9 mg/ml (esim. 90 mg 500 ml:ssa – 990 mg 100 ml:ssa) 15–60 minuutin kuluessa.

Etoposidi

Lääke annetaan pitoisuusrajoissa 0,14–0,25 mg/ml (esim. 72 mg 500 ml:ssa – 250 mg 1 000 ml:ssa) 30–60 minuutin kuluessa.

Keftatsidiimi

Annokset vaihtelurajoissa 500–2 000 mg tehdään käyttövalmiiksi lisäämällä steriiliä vettä valmistajan ohjeiden mukaisesti (esim. 5 ml 500 mg:lle ja 10 ml 2 g:lle keftatsidiimia) ja annetaan bolusinjektiona laskimoon noin 5 minuutin kuluessa.

Syklofosfamidi

Annokset vaihtelurajoissa 100–1 000 mg tehdään käyttövalmiiksi lisäämällä steriiliä vettä 5 ml 100 mg syklofosfamidia kohden valmistajan ohjeiden mukaisesti ja annetaan bolusinjektiona laskimoon noin 5 minuutin kuluessa.

Doksorubiini

Annokset vaihtelurajoissa 10–100 mg tehdään käyttövalmiiksi lisäämällä steriiliä vettä 5 ml 10 mg doksorubiinia kohden valmistajan ohjeiden mukaisesti ja annetaan bolusinjektiona laskimoon noin 5 minuutin kuluessa.

Deksametasoni

Tarvittaessa voidaan 20 mg deksametoninatriumfosfaattia antaa hitaana injektiona laskimoon (2–5 minuutin kuluessa) haaraputken kautta nesteensirtojärjestelmään annettaessa potilaalle 8–16 mg ondansetronia laimennettuna 50–100 ml:aan yhteensopivaa infuusioliuosta noin 15 minuutin aikana. Yhteensopivuus deksametoninatriumfosfaatin ja ondansetronin välillä on osoitettu, joten näiden lääkkeiden antaminen on mahdollista saman nesteensirtolaitteen kautta pitoisuuksin, jotka deksametoninatriumfosfaatin osalta ovat 32 mikrog–2,5 mg/ml ja ondansetronin osalta 8 mikrog–1 mg/ml.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10792

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.9.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.3.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

03.02.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivuilla.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zofran 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ondansetronhydrokloridhydrat motsvarande 2 mg/ml ondansetron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Zofran injektionsvätska är en klar och färglös steril lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller av strålbehandling.
Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

Barn

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi hos barn ≥ 6 månader.
Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn ≥ 1 månad.

Inga studier har utförts om användning av oralt administrerat Zofran som profylax av postoperativt illamående och kräkningar hos barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Andra beredningsformer av Zofran är filmdragerad tablett, suppositorium och Zofran Zydis frystorkad tablett. Mer detaljerad information finns i produktresuméerna för dessa produkter.

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller strålbehandling

Vuxna

Den emetogena effekten inducerad av cancerbehandlingen varierar beroende på dos samt använda kemoterapikombinationer. Zofrans administreringsätt och dygnsdos, som varierar mellan 8 mg och 32 mg, väljs enligt den terapeutiska situationen.

Patienter som får emetogen kemoterapi eller strålbehandling får en intravenös injektion med 8 mg Zofran (injektionen varar minst 30 sekunder) omedelbart innan behandlingen påbörjas.

Vid högemetogen kemoterapi kan en maximal initialdos på 16 mg ondansetron ges som en intravenös

infusion under 15 minuter. Den maximala engångsdosen som får administreras intravenöst är 16 mg. En högre engångsdos än 16 mg får inte ges på grund av risken för dosberoende QT-förlängning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Valet av dosering påverkas väsentligt av svårighetsgraden av den emetogena exponeringen.

Effekten av ondansetron vid högemetogen kemoterapi kan förbättras genom att administrera en engångsdos på 20 mg dexametasonnatriumfosfat intravenöst innan kemoterapin påbörjas.

Före administrering ska intravenösa doser över 8 mg och upp till 16 mg ska spädas i 50 till 100 ml 0,9 % natriumkloridlösning för infusion eller 5 % glukoslösning för infusion och infunderas under minst 15 minuter (se avsnitt 6.6). Doser på 8 mg ondansetron eller mindre behöver inte spädas och kan administreras som en långsam intramuskulär eller intravenös injektion under minst 30 sekunder.

Den initiala dosen ondansetron kan följas av 2 ytterligare doser på 8 mg intravenöst (under minst 30 sekunder) eller intramuskulärt med fyra timmars mellanrum eller som en kontinuerlig infusion på 1 mg/timme i 24 timmar.

För att förhindra långvariga kräkningar efter det första dygnet fortsätts administreringen av Zofran oralt eller rektalt.

Pediatrika patienter (≥ 6 månader – 17 år)

Dosen vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi kan beräknas baserat på kroppsytan (body surface area, BSA) eller vikt, se nedan. Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med doser baserade på kroppsytan (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Zofran injektionsvätska ska spädas med en 5 % glukoslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och ges som intravenös infusion under minst 15 minuter.

Det saknas data från kontrollerade kliniska prövningar om användning av Zofran som profylax vid fördröjt eller långvarigt kemoterapiinducerat illamående och kräkning. Det saknas data från kontrollerade kliniska prövningar om användning av Zofran vid strålningsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

Dosering baserad på kroppsytan:

Ondansetron ska administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös engångsdos på 5 mg/m². Den intravenösa engångsdosen får inte överstiga 8 mg.

Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (tabell 1). Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen.

Tabell 1. Dosering baserad på kroppsytan vid kemoterapi – barn ≥ 6 månader och ungdomar

Kroppsytan	Dag 1 ^{a, b}	Dag 2–6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. 2 mg peroralt efter 12 timmar	2 mg peroralt var 12:e timme
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. 4 mg peroralt efter 12 timmar	4 mg peroralt var 12:e timme

^a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

^b Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen.

Dosering baserad på kroppsvikten:

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dagliga doser jämfört med dosering baserad på

kroppsytan (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ondansetron ska ges omedelbart före kemoterapin som en intravenös engångsdos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa engångsdosen får inte överstiga 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen.

Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (tabell 2).

Tabell 2. Dosering baserad på vikt vid kemoterapi - barn \geq 6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1 ^{a, b}	Dag 2–6 ^b
\leq 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme	2 mg peroralt var 12:e timme
$>$ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme	4 mg peroralt var 12:e timme

^a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

^b Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen.

Äldre

För patienter som är 65 år och äldre ska alla intravenösa doser spädas och infunderas under 15 minuter och ska inte ges med mindre än 4 timmars mellanrum vid eventuell upprepad dosering.

För patienter mellan 65 och 74 års ålder är den initiala intravenösa dosen 8 mg eller 16 mg ondansetron infunderad under 15 minuter. Den initiala dosen kan följas av 2 doser på 8 mg infunderade under 15 minuter och med inte mindre än 4 timmars mellanrum.

För patienter som är 75 år och äldre ska den initiala intravenösa dosen ondansetron inte överstiga 8 mg infunderad under 15 minuter. Den initiala dosen kan följas av 2 doser på 8 mg infunderade under 15 minuter och med inte mindre än 4 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2, Speciella patientgrupper, Äldre).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dosering eller administreringsätt är nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance för ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion. Den totala dygnsdosen ska inte överskrida 8 mg hos dessa patienter, och därför rekommenderas intravenös eller oral administrering.

Patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisokin (långsam CYP2D6-enzymaktivitet)

Elimineringshalveringstiden för ondansetron förändras inte hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen kommer upprepad dosering till dessa patienter inte att ge en läkemedelsexponering som skiljer sig från den övriga populationen. Ingen justering av dosering är därför nödvändig.

Postoperativt illamående och kräkningar

Vuxna

För prevention av postoperativt illamående och kräkningar är den rekommenderade dosen för Zofran en engångsdos om 1–4 mg som långsam intravenös injektion vid induktion av anestesi.

För behandling av befintligt postoperativt illamående och kräkningar rekommenderas en engångsdos på

4–8 mg som långsam intravenös injektion.

Pediatrika patienter (≥ 1 månad – 17 år)

Som profylax av postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter som opererats under generell anestesi kan en engångsdos ondansetron ges som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.

Som behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter som opererats under generell anestesi kan en engångsdos ondansetron ges som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

Det saknas data om användning av ondansetron vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn under 2 år.

Äldre

Erfarenheten av Zofran som profylax eller vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar för äldre patienter är begränsad. Vid kemoterapi tolereras emellertid ondansetron väl av patienter över 65 års ålder.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dosering eller administreringsätt är nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance för ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion. Den totala dygnsdosen ska inte överskrida 8 mg hos dessa patienter och därför rekommenderas intravenös eller oral administrering.

Patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisokin (långsam CYP2D6-enzymaktivitet)

Elimineringshalveringstiden för ondansetron förändras inte hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen kommer upprepad dosering till dessa patienter inte att ge en läkemedelsexponering som skiljer sig från den övriga populationen. Ingen justering av doseringen är därför nödvändig.

4.3 Kontraindikationer

Rapporter om kraftig hypotension och medvetslöshet har förekommit när ondansetron administrerats tillsammans med apomorfinhydroklorid. Därför är samtidig användning av apomorfin kontraindicerad.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-antagonister. Biverkningar i andningsvägarna ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma detta som ett förstadium till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron orsakar en dosberoende förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5.1). Dessutom har det, efter godkännandet rapporterats om fall av torsades de pointes hos patienter som använt ondansetron. Användning av ondansetron ska undvikas hos patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc-tiden, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Fall av myokardis kemi har rapporterats hos patienter som behandlats med ondansetron. Hos vissa patienter, särskilt vid intravenös administrering, uppträdde symtom omedelbart efter administrering av ondansetron. Patienterna bör uppmärksammas på tecken och symtom på myokardis kemi. Försiktighet

bör därför iaktas under och efter administrering av ondansetron.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetron administreras.

Serotonergt syndrom 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.

Då ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör patienter med tecken på tarmobstruktion övervakas efter tillförsel av Zofran.

Hos patienter som genomgått adenoidektomi och tonsillektomi kan förebyggande av illamående och kräkningar med ondansetron maskera dold blödning. Dessa patienter bör därför övervakas noga efter administrering av ondansetron.

Pediatrika patienter

Pediatrika patienter som får ondansetron samtidigt med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant för nedsatt leverfunktion.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”. Om en saltlösning (natriumklorid, lösning 0,9 % w/v) används för att späda Zofran före administrering kan dock natriumdosen bli högre.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga belegg för att ondansetron inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel som ofta ges samtidigt. Studier har visat att det inte finns några interaktioner när ondansetron ges samtidigt med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P450-enzym: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Eftersom inhibition eller reducerad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetiskt betingad CYP2D6-brist) normalt kan kompenseras av andra enzymer förväntas risken för förändring av total clearance av ondansetron och behov av dosjustering vara mindre vid hämning av ett enskilt enzym.

Apomorfin

Baserat på rapporter om allvarlig hypotension och medvetandeförlust då ondansetron gavs med apomorfinhydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerad.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

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

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)

Serotonergt syndrom (inkluderar ändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära abnormaliteter) har observerats vid samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel, inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4).

Tramadol

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

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

Inga interaktionsstudier om ondansetron och läkemedel som använts under anestesi har genomförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

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

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

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter.

Ondansetron får inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Det är okänt om Zofran utsöndras i bröstmjolk. Det finns inga data om effekterna av Zofran på ammade barn eller effekterna på mjölkproduktionen. Det har dock påvisats att ondansetron passerar över i mjölken hos lakterande djur (råttor). Därför rekommenderas kvinnor som tar ondansetron att inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I psykomotoriska studier påverkar inte ondansetron prestation och har ej heller sederande effekt. Inga negativa effekter på dessa aktiviteter kan förutsägas utifrån de farmakologiska egenskaperna för ondansetron.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Frekvenserna mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga grundar sig vanligen på biverkningar i kliniska prövningar. Frekvenserna från placebogrupper har beaktats. Frekvenserna sällsynta och mycket sällsynta grundar sig vanligen på spontan rapportering av biverkningar efter godkännande.

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

Immunsystemet

Sällsynta: omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk.

Mindre vanliga: krampanfall, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala effekter såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi).¹

Sällsynta: yrsel närmast vid snabb intravenös administrering.

Ögon

Sällsynta: övergående visuella förändringar (t.ex. dimsyn) huvudsakligen vid intravenös administrering. Mycket sällsynta: övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös administrering.²

Hjärtat

Mindre vanliga: hjärtarytmier, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, bradykardi.
Sällsynta: QTc-förlängning (inklusive torsades de pointes).

Blodkärl

Vanliga: värmekänsla eller upplevelse av flush.
Mindre vanliga: hypotension.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: hicka.

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden.³

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: akuta toxiska hudutslag, inklusive toxisk epidermal nekrolys.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: lokala reaktioner vid i.v.-injektionsstället.

¹ Utan tecken på bestående kliniska symtom.

² Oftast var blindheten övergående inom 20 minuter. De flesta patienter hade fått kemoterapeutiska medel innehållande cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

³ Detta var vanligt hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

Pediatrika patienter

Biverkningsprofilen för barn och ungdomar är jämförbar med den hos vuxna.

Biverkningar som rapporterats efter marknadsföring och som erhållits från litteraturen (ingen känd frekvens)

Följande biverkningar har rapporterats som spontana biverkningsrapporter eller litteraturreporter vid användning av Zofran efter marknadsföringen. Eftersom dessa fall har rapporterats frivilligt av ett urval av okänd omfattning är det inte möjligt att uppskatta frekvensen på ett tillförlitligt sätt och därför är frekvensklassificeringen ”ingen känd frekvens”. Biverkningarna är listade enligt MedDRAs organsystemklassificering.

Hjärtat

Myokardischemi (ingen känd frekvens) (se avsnitt 4.4).

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

Det finns endast begränsad erfarenhet om överdosering med ondansetron. I de flesta fall var symtomen liknande de som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderad dos (se avsnitt 4.8). Tecken på överdosering som rapporterats är bl.a. visuella förändringar, svår förstoppning, hypotension och vasovagal episod med övergående AV-block II. Symtomen var övergående i alla dessa fall.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG-övervakning rekommenderas vid fall av överdosering.

Pediatrisk population

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

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron. Därför ska adekvat symptomatisk och stödjande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering.

Ytterligare behandling bör ske efter kliniskt behov eller som rekommenderat av Giftinformationscentralen.

Användning av kräkrot för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas ej, eftersom ondansetrons antiemetiska effekt gör att sannolikheten att patienten svarar på behandlingen är liten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: serotonin (5HT₃)-receptorantagonister, ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och selektiv 5-HT₃-antagonist. Den exakta verkningsmekanismen för kontroll av illamående och kräkningar är inte känd.

Farmakodynamisk effekt

Kemoterapeutika och strålbehandling kan inducera frisättning av 5HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala, afferenta nerver via 5HT₃-receptorerna. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex.

Aktivering av vagala, afferenta nerver kan också orsaka en frisättning av 5HT i *area postrema*, belägen på botten av den fjärde hjärnventrikeln, och detta kan också medverka till att framkalla kräkning genom en central mekanism. Härmed kan effekten av ondansetron vid kontroll av illamående och kräkningar till följd av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling sannolikt förklaras av 5HT₃-receptorantagonism i neuronerna belägna i såväl det perifera som det centrala nervsystemet. Verkningsmekanismerna vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar är inte kända, men de har troligtvis gemensamma neurofarmakologiska banor som vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.

Ondansetron förändrar inte koncentrationerna av prolaktin i plasma.

QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossover-studie med aktiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska vuxna män och kvinnor. I studien administrerades ondansetron i doser på 8 mg och 32 mg som intravenös infusion under 15 minuter. Vid den högsta testade dosen på 32 mg, var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 19,6 (21,5) millisekunder. Vid den lägsta testade dosen på 8 mg var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) millisekunder. I studien registrerades inga QTc-tider större än 480 millisekunder och ingen QTc-förlängning var större än 60 millisekunder. Inga signifikanta förändringar sågs i uppmätt PR- eller QRS- intervall.

Klinisk effekt och säkerhet

Pediatrika patienter

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi

Effekten av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapibehandling av cancer utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar patienterna erhöll kemoterapi fick de antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt efter 8–12 timmar, eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt efter 8–12 timmar. Fullständig behandlingskontroll av kräkningarna på kemoterapins värsta dag uppnåddes till 49 % (5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt). Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Det var ingen skillnad i den totala incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

En dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldrarna 1 till 17 år visade fullständig behandlingskontroll av kräkningar på kemoterapins värsta dag hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m² samtidigt med 2–4 mg peroralt dexametason.
- 71 % av patienterna när ondansetron gavs som en sirap i en dos på 8 mg + 2–4 mg peroralt dexametason de dagar kemoterapi erhöles.

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

Effekten av ondansetron undersöktes hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader i en öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A40320). Alla barn fick tre doser ondansetron 0,15 mg/kg intravenöst som gavs 30 minuter före påbörjad kemoterapi och därefter 4 respektive 8 timmar efter den första dosen. Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 56 % av patienterna.

En annan öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A239) undersökte effekten av en intravenös dos ondansetron på 0,15 mg/kg följt av två perorala doser ondansetron på 4 mg hos barn < 12 år och 8 mg hos barn ≥ 12 år (totalt antal barn, n = 28). Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 42 % av patienterna.

Profylax av postoperativt illamående och kräkningar

Effekten av en engångsdos ondansetron som profylax vid postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie hos 670 barn i åldrarna 1 till 24 månader (ålder efter konception ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att genomgå elektiv kirurgi med generell anestesi och hade ASA-status ≤ III. En engångsdos ondansetron på 0,1 mg/kg gavs inom fem minuter efter induktion av anestesi. Andelen patienter som fick minst en episod av illamående under utvärderingsperioden på 24 timmar var större hos patienter som stod på placebo jämfört med patienter som fick ondansetron (28 % vs 11 %, p < 0,0001).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier inkluderade 1 469 manliga och kvinnliga patienter (i åldrarna 2 till 12 år) som fick generell anestesi. Patienterna randomiserades till antingen intravenösa engångsdoser av ondansetron (0,1 mg/kg till barn som vägde 40 kg eller mindre och 4 mg till barn som vägde mer än 40 kg; antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet gavs under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter anestesiinduktion. Ondansetron var signifikant mer effektivt att förebygga illamående och kräkningar än placebo. Resultaten av dessa studier summeras i tabell 3.

Tabell 3. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn – behandlingssvar under en 24-timmarsperiod.

Studie	Endpoint	Ondansetron %	Placebo %	P-värde
S3A380	Fullständig respons	68	39	≤ 0,001
S3GT09	Fullständig respons	61	35	≤ 0,001
S3A381	Fullständig respons	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Inget illamående	64	51	0,004
S3GT11	Inga kräkningar	60	47	0,004

Fullständig respons = inga episoder av illamående, inget behov av reservmedicinering och ingen som lämnade studien

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral tillförelse uppnås maximal plasmakoncentration av ondansetron efter ca 1,5 timme. Efter administrering av en 8 mg tablett som engångsdos var medelvärdet av biotillgänglighet hos friska frivilliga män ca 55–60 %. Vid administrering som intravenös infusion uppnås maximala plasmakoncentrationer av ondansetron (4 mg) (65 ng/ml) efter fem minuters administrering. Elimineringen av ondansetron är likartad både efter oral och intravenös administrering, med en elimineringshalveringstid på cirka 3 timmar, även om detta kan förlängas till cirka 5 timmar hos äldre personer.

Läkemedlet metaboliseras i betydande grad och metaboliterna utsöndras i avföring och urin. Plasmaproteinbindningen är 70–76 %. Avsaknad av enzymet CYP2D6 (debrisokin-polymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron. De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron är oförändrade vid upprepad dosering.

Speciella patientgrupper

Könsspecifika skillnader

Könsspecifika skillnader i dispositionen av ondansetron har observerats. Kvinnor har en högre absorptions hastighet och -grad efter en peroral dos samt reducerat systemiskt clearance och distributionsvolym.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 15 ml/min) minskar både systemisk clearance och distributionsvolym efter intravenös administrering av ondansetron, vilket resulterar i en liten men kliniskt insignifikant ökning av elimineringshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med svårt nedsatt njurfunktion vilka behövde regelbunden hemodialys visade att farmakokinetiken av ondansetron i stort sett var oförändrad efter intravenös administrering.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion har markant reducerad systemisk clearance av ondansetron och elimineringshalveringstiderna förlängs (15–32 h).

Pediatrika patienter (från 1 månad till 17 år)

Pediatrika patienter i åldern 1–4 månader (n = 19) som opererades uppvisade clearance i förhållande till kroppsvikt som var ca 30 % långsammare än hos patienter i åldern 5–24 månader (n = 22) men jämförbar med patienter i åldern 3–12 år. Halveringstiden i gruppen 1–4 månader var i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersgruppen 5–24 månader och 3–12 år. Skillnaderna i de farmakokinetiska parametrarna hos åldersgruppen 1–4 månader kan delvis förklaras av den högre procenten av total kroppsvätska hos nyfödda och spädbarn samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel såsom ondansetron.

I en studie på barn i åldern 3–12 år som genomgick kirurgi med generell anestesi minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym för ondansetron i jämförelse med de värden som vuxna patienter uppvisade. Båda parametrarna växte lineärt med vikten och vid 12 års ålder närmade sig värdena de värden som unga vuxna uppvisade. När värdena för clearance och distributionsvolym ställdes i relation till kroppsvikt, var värdena för dessa parametrar lika mellan de olika åldersgrupperna. Användningen av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och normaliserar den systemiska exponeringen hos barn.

Farmakokinetiska populationsanalyser utfördes på 428 personer (cancerpatienter, kirurgiska patienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) för ondansetron efter oral eller i.v. dosering på barn och ungdomar jämförbar med vuxnas med undantag av spädbarn i åldern 1–4 månader. Distributionsvolymen var relaterad till åldern 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 1–4 månader eller endast en variation inom gruppen till följd av det låga antalet deltagare i denna åldersgrupp. Eftersom patienter under 6 månaders ålder endast får en engångsdos vid postoperativt illamående och kräkningar är minskat clearance med största sannolikhet inte kliniskt relevant.

Äldre

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

Baserat på nyare data gällande ondansetronkoncentrationer i plasma och exponerings-responsmodellering förväntas en större effekt på QTcF hos patienter ≥ 75 år jämfört med yngre vuxna. Specifik i.v.-doseringsinformation tillhandahålls för patienter över 65 år och över 75 år (se avsnitt 4.2 Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller strålbehandling, Äldre).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En studie på klonade jonkanaler från hjärta visade att ondansetron potentiellt kan påverka hjärtats repolarisering genom blockad av HERG-kanaler. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Zofran injektionsvätska, lösning ska inte ges i samma spruta eller infusion med andra läkemedel. Zofran injektionsvätska, lösning kan endast tillsättas till de rekommenderade infusionsvätskorna.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Förpackningsstorlekar: 10 x 2 ml och 8 x 4 ml. Ytterkartongen innehåller två plastförpackningar innehållande 5 eller 4 glasampuller.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ampuller med Zofran injektionsvätska, lösning ska inte steriliseras i autoklav.

Kompatibilitet med infusionsvätskor

Zofran injektionsvätska, lösning ska endast tillsättas till de rekommenderade infusionsvätskorna. I enlighet med god farmaceutisk praxis bör intravenösa lösningar beredas strax före administrering av infusionen. Zofran injektionsvätska, lösning har ändå visats kvarstå sju dygn i rumstemperatur (under +25 °C) i fluorescerande ljus eller i kylskåp tillsatt i följande infusionslösningar:

0,9 % natriumkloridlösning (fysiologisk koksaltlösning)

5 % glukoslösning

Ringers lösning

0,3 % kaliumkloridlösning + 0,9 % natriumkloridlösning

0,3 % kaliumkloridlösning + 5 % glukoslösning

Kompatibilitetsstudier har utförts med infusionspåsar av polyvinylklorid (PVC) och PVC-infusionsutrustning. En helt likvärdig hållbarhet kan också uppnås genom användning av polyetyleninfusionspåsar eller injektionsflaskor av typ I glas (Glass Type I, Ph.Eur.). Utspädda blandningar av Zofran i 0,9 % natriumklorid- eller 5 % glukoslösningar har visats vara hållbara i polypropylensprutor. På samma sätt anses det att Zofran injektionsvätska, lösning utspädd med andra kompatibla infusionslösningar är hållbar i polypropylensprutor.

Observera! Preparatet ska förvaras i ändamålsenliga aseptiska förhållanden om längre förvaringsperioder behövs.

Kompatibilitet med andra läkemedel

Zofran kan administreras som en intravenös infusion med en hastighet av 1 mg/h, t.ex. från en infusionspåse eller med en infusionspump. Följande läkemedel kan administreras via Y-delen av överföringsanordningen med Zofran-koncentrationer på 16–160 mikrog/ml (t.ex. 8 mg/500 ml och 8 mg/50 ml).

Cisplatin

Läkemedlet administreras i koncentrationer ad 0,48 mg/ml (t.ex. 240 mg i 500 ml) inom 1–8 timmar.

Fluracil (5-fluorouracil)

Läkemedlet administreras i koncentrationer ad 0,8 mg/ml (t.ex. 2,4 g i 3 000 ml eller 400 mg i 500 ml) med en hastighet av minst 20 ml/h (500 ml/24 h). Högre koncentrationer av fluracil kan orsaka utfällning av ondansetron. Fluracil-infusionen kan innehålla ad 0,045 % w/v (vikt/volympcent) magnesiumklorid utöver andra substanser som visat sig vara kompatibla.

Karboplatin

Läkemedlet administreras inom koncentrationsgränser på 0,18–9,9 mg/ml (t.ex. 90 mg i 500 ml – 990 mg i 100 ml) inom 15–60 minuter.

Etoposid

Läkemedlet administreras inom koncentrationsgränser på 0,14–0,25 mg/ml (t.ex. 72 mg i 500 ml – 250 mg i 1 000 ml) inom 30–60 minuter.

Ceftazidim

Doser inom intervallet 500–2 000 mg bereds genom att tillsätta sterilt vatten enligt tillverkarens anvisningar (t.ex. 5 ml för 500 mg och 10 ml för 2 g ceftazidim) och administreras som intravenös bolusinjektion inom cirka 5 minuter.

Cyklofosamid

Doser inom intervallet 100–1 000 mg bereds genom att tillsätta sterilt vatten 5 ml per 100 mg cyklofosamid enligt tillverkarens anvisningar och administreras som intravenös bolusinjektion inom cirka 5 minuter.

Doxorubicin

Doser inom intervallet 10–100 mg bereds genom att tillsätta sterilt vatten 5 ml per 10 mg doxorubicin enligt tillverkarens anvisningar och administreras som intravenös bolusinjektion inom cirka 5 minuter.

Dexametason

Vid behov kan 20 mg dexametasonnatriumfosfat administreras som långsam intravenös injektion (inom 2–5 minuter) via ett grenrör in i vätskeöverföringsanordningen när patienten får 8–16 mg ondansetron utspädd i 50–100 ml kompatibel infusionslösning under cirka 15 minuter. Kompatibilitet mellan dexametasonnatriumfosfat och ondansetron har visats, så administrering av dessa läkemedel är möjlig genom samma vätskeöverföringsanordning vid koncentrationer av 32 mikrog–2,5 mg/ml för dexametasonnatriumfosfat och 8 mikrog–1 mg/ml för ondansetron.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10792

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.9.1992

Datum för den senaste förnyelsen: 7.3.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

03.02.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats.