

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zofran 2 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ondansetronihydroklorididihydraatti 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  $\geq 6$  kuukauden ikäisillä lapsilla.  
Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito  $\geq 1$  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 Zydys 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 kestäväinä 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 kestävä 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 % glukoosiliuoksella tai 0,9 % natriumkloridiliuoksella 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/m<sup>2</sup>: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 solunsalpaajahoidoon – lapset iältään ≥ 6 kk ja nuoret

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

<sup>a</sup>Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

<sup>b</sup>Päivittäinen 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  $\geq 6$  kk ja nuoret

Paino	Päivä 1 <sup>a, b</sup>	Päivät 2–6 <sup>b</sup>
$\leq 10$ 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

<sup>a</sup>Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

<sup>b</sup>Päivittäinen 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, Erityispotilasryhmät, 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 ( $\geq 1$ 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.

#### *Iäkkäät potilaat*

Kokemusta Zofranin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa iäkkäillä 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-entsyymien 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-HT<sub>3</sub>-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 kammiotakyardia -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.

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 maksatoksisien kemoterapia-aineiden kanssa, on seurattava tarkoin mahdollisen maksan toiminnanvajausten 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 entsyymien heikentynyt aktiviteetti (esim. CYP2D6:n geneettinen puutos) kompensoituu yleensä muilla entsyymeillä. Tämän seurauksena ondansetronin kokonaispuhdistuma ei merkittävästi muutu eikä annoksen muutos ole tarpeen.

#### *Apomorfiini*

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeasteista hypotoniaa 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 mielentilan 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 suulakihalkion suurentunut riski (3 ylimääräistä tapausta 10 000:ta ondansetronihoitoa saanutta naista kohti; vakioitu suhteellinen riski, 1,24, (95 % CI 1,03–1,48)).

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

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia.

Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

##### Imetys

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).<sup>1</sup>

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.<sup>2</sup>

### 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.<sup>3</sup>

### Iho ja ihonalainen kudος

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

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: paikalliset i.v.-injektiopaikan reaktiot.

<sup>1</sup>Todettu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.

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

<sup>3</sup>Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

### *Pediatriset potilaat*

Haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla todettuun.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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-seuranta suositellaan yliannostustapauksissa.

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### Hoito

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

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-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-reseptorin välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen.

Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-hydroksitryptamiinin vapautumista *area postremassa*, 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-HT<sub>3</sub>-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



yllin 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 elektiiivinen kirurginen toimenpide yleisanestesiassa, ja heillä oli ASA-status ≤ III. Ondansetronin kerta-annos 0,1 mg/kg annettiin 5 minuutin kuluessa anestesian induktiosta. Se osa potilaista, jolle tuli ainakin yksi pahoinvointikohtaus 24 tunnin seuranta-ajan kuluessa, oli suurempi plaseboa saaneilla potilailla verrattuna ondansetronia saaneisiin potilaisiin (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

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	Pääte piste	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.

### Erityispotilasryhmät

#### *Sukupuoli*

Sukupuolten välisiä eroja on todettu ondansetronin farmakokinetiikassa. Suun kautta annettuna ondansetroni imeytyy nopeammin ja suuremmassa 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 puoliintumisaikojen 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 vesiliukoisen lääkkeen suuremmalla jakautumistilavuudella.

Tutkimuksessa, jossa oli 3–12-vuotiaita yleisanestesiassa leikattuja potilaita, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot olivat pienemmät verrattuna aikuisten

arvoihin. Molemmat parametrit kasvoivat lineaarisesti painon myötä ja 12 vuoden ikään mennessä lähestyivät nuorten aikuisten arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehon painoon, näiden parametrien arvot olivat samanlaiset eri ikäryhmissä. Painon mukainen annostus korvaa iästä johtuvat muutokset ja normalisoi systeemisen altistuksen lapsipotilailla.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 428 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 huoneenlämmössä (15–25 °C) valolta suojattuna.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot: 5 x 2 ml ja 5 x 4 ml. Kotelossa on 5 yksittäin folioon pakattua muoviampullia.

## 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 lisättynä:

0,9 % natriumkloridiliuos (fysiologinen keittosuolaliuos)

5 % glukoosiliuos

Ringerin liuos

0,3 % kaliumkloridiliuos + 0,9 % natriumkloridiliuos

0,3 % kaliumkloridiliuos + 5 % glukoosiliuos

Yhteensopivuustutkimukset on tehty polyvinylikloridi (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. Vastaavasti 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.

#### *Flurasiili (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 flurasiilipitoisuudet saattavat aiheuttaa ondansetronin saostumista. Flurasiili-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.

### *Doksorubisiini*

Annokset vaihtelurajoissa 10–100 mg tehdään käyttövalmiiksi lisäämällä steriiliä vettä 5 ml 10 mg doksorubisiinia 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 nesteensiirtojärjestelmään 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 nesteensiirtolaitteen kautta pitoisuuksin, jotka deksametoninatriumfosfaatin osalta ovat 32 mikrog–2,5 mg/ml ja ondansetronin osalta 8 mikrog–1 mg/ml.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy  
Metsänneidonkuja 10  
02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

10792

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.9.1992  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.3.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.10.2020

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean verkkosivuilla.