

Zofran 2 mg/ml injektioneste, liuos
Zofran 16 mg peräpuikko
Zofran 4 mg ja 8 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Zofran Zydis 4 mg ja 8 mg tabletti, kylmäkuivattu

18.3.2016, versio 5.1

RISKIENHALLINTASUUNNITELMAN JULKINEN YHTEENVETO

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Syövän hoitoon käytettävät lääkkeet voivat aiheuttaa pahoinvointia ja oksentelua (solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu). Syövän hoito-ohjeistuksessa suositellaan hoitoja solunsalpaajien aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai lievittämiseen. Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun esiintyvyys riippuu lähinnä käytettävien syöpälääkkeiden tyypistä ja annoksesta. Arvion mukaan Ranskassa, Saksassa, Italiassa, Espanjassa ja Isossa-Britanniassa noin 1 241 100 syöpäpotilasta saa solunsalpaajahoidon vuonna 2016. Näistä potilaista kolmella neljästä on hoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun riski.

Syöpälääkkeisiin liittyvän pahoinvoinnin ja oksentelun riskiä lisää nuori ikä tai naissukupuoli tai aiempi matkapahoinvointi.

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn käytetään mm. serotoniiniantagonisteja (ondansetroni, granisetroni, dolasetroni, tropisetroni, palonosetroni), neurokiniiniantagonisteja (aprepitantti ja fosaprepitantti), dopamiiniantagonisteja (metoklopramidi ja proklooriperatsiini) sekä kortikosteroideja (deksametasoni). Näitä lääkkeitä annetaan joko yksinään tai yhdistelmänä solunsalpaajien aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon.

Syövän sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Syövän sädehoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua on eräässä tutkimuksessa havaittu 50–80 %:lla sädehoitoa saaneista potilaista. Riski on suurin potilailla, jotka saavat vatsan alueen sädehoitoa, ja seuraavaksi suurin rintakehän, aivojen, pään ja kaulan alueen sekä lantion sädehoidossa. On myös huomioitavaa, että syövän sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun riski on suurempi alle 60-vuotiailla potilailla.

Syövän sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun nykyhoidot ovat samoja kuin solunsalpaajien vastaavien haittojen hoidot, mm. serotoniiniantagonistit (ondansetroni, granisetroni, dolasetroni, tropisetroni, palonosetroni), neurokiniiniantagonistit (aprepitantti ja fosaprepitantti), dopamiiniantagonistit (metoklopramidi ja proklooriperatsiini) sekä kortikosteroidit (deksametasoni). Näitä lääkkeitä annetaan joko yksinään tai yhdistelmänä sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon. Kliinisistä tutkimuksista saatavilla oleva näyttö viittaa siihen, että 5-hydroksitryptamiinin (5-HT₃) antagonistit ovat satunnaistetuissa tutkimuksissa arvioiduista lääkaineista vaikuttavimpia. Hoitamattomana syövän sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu heikentää potilaiden elämänlaatua ja johtaa huonoon hoitomyöntyvyyteen.

Leikkauksenjälkeinen pahoinvointi ja oksentelu

Leikkauksen jälkeinen pahoinvointi ja oksentelu on yleinen haittavaikutus anestesian jälkeen. Sitä esiintyy lähes kolmanneksella kaikista potilaista leikkauksen jälkeisten 24 h aikana.

Vuonna 2008 julkaistun tutkimuksen mukaan Ranskassa, Saksassa, Espanjassa, Italiassa ja Isossa-Britanniassa tehtiin noin 32 miljoonaa leikkausta.

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun riskitekijöitä ovat: naissukupuoli, jos murrosikä on ohitettu, tupakoimattomuus ja aiempi matkapahoinvointi. Lapsilla oksentelu on kaksi kertaa niin yleistä kuin aikuisilla, ja myös pitkäkestoinen leikkaus suurentaa oksentelun riskiä.

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon yleisesti käytettäviä lääkeryhmiä ovat antikolinergit, antihistamiinit, fentiatsiinit, sedatiivit/anksiolyytit, butyrofenonit, dopamiiniantagonistit, serotoniiniantagonistit ja kortikosteroidit yksinään tai yhdistelmänä.

Leikkauksen jälkeinen pahoinvointi ja oksentelu häviää lähes aina ajan myötä. Vakavat komplikaatiot ovat harvinaisia, mutta tila voi aiheuttaa nestehukkaa, paranemisongelmia, verenvuotoa, nielun vaurioita ja hengitysvaikeutta.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Syövän solunsalpaaja- tai sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Syövän solunsalpaaja- tai sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu voi heikentää potilaan elämänlaatua merkittävästi, mikä heikentää myöhemmän syöpähoidon hoitomyöntyvyyttä. Pahoinvointi ja oksentelu voivat myös johtaa heikkoon ravitsemustilaan, vaikeuksiin itsestään huolehtimisessa tai tavallista heikompiin fyysisiin tai psyykkisiin kykyihin. Muita komplikaatioita ovat haavojen paranemisongelmat ja

ruokatorvivauriot (Etinger et al 2012). Tällä hetkellä kultaisena standardina akuutin pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn voimakkaasti oksentelua aiheuttavan solunsalpaajahoidon jälkeen käytetään kolmen lääkkeen yhdistelmää, johon kuuluu kerta-annoksina 5-HT₃-reseptoriantagonisti (kuten dolasetroni, granisetroni, ondansetroni, tropisetroni), deksametasoni ja aprepitantti ennen solunsalpaajia (Roila et al 2010). Yleinen konsensus on, ettei serotoniiniantagonistien (dolasetroni, granisetroni, ondansetroni ja tropisetroni) välillä ole tehoeroja (Roila et al 2010).

Leikkauksen jälkeinen pahoinvointi ja oksentelu

Pahoinvointi ja oksentelu ovat yleisimpiä leikkauksenjälkeisiä vaivoja. Vaikea yökkäily ja oksentelu on epämiellyttävää ja voi johtaa vakaviin komplikaatioihin tai pidentää sairaalajaksoa. Potilaille, joilla katsotaan olevan suuri leikkauksenjälkeinen pahoinvoinnin ja oksentelun riski, annetaan usein lääkkeitä, esim. ondansetronia ennen toimenpidettä leikkauksenjälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun todennäköisyyden pienentämiseksi (Kovak et al 1999).

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Ondansetronihoidon hyödyt koskevat potilaita, joilla on solunsalpaaja- tai sädehoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua, sekä potilaita, joilla on leikkauksenjälkeistä pahoinvointia ja oksentelua.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Käytettäessä ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinin kanssa (Parkinsonin taudin hoitoon käytettävä lääke) on raportoitu hyvin alhaista verenpainetta ja tajunnan menetystä (Vaikea-asteinen hypotonia ja tajunnan menetys annettaessa samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa)	Ondansetronilla ja apomorfiinilla voi olla mahdollisesti hyvin haitallisia yhteisvaikutuksia. Näiden lääkkeiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa hyvin alhaista verenpainetta, huimausta, pyörrytystä tai tajunnan menetystä.	Ondansetronia ja apomorfiinia ei saa käyttää samanaikaisesti.
Allergiareaktiot (Yliherkkyys)	Ondansetronihoidon aikana on ilmoitettu vaikeita allergisia reaktioita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita. Vakavien allergisten reaktioiden merkkejä voivat olla ihottuma, nokkosihottuma, kasvojen, suun ja/tai kielen turvotus sekä hengitysvaikeus.	Potilaan ei pidä käyttää ondansetronia, jos hän on allerginen (yliherkkä) ondansetronille tai lääkevalmisteen jollekin muulle aineelle, ja varovaisuutta on noudatettava, jos potilas on allerginen jollekin saman lääkeryhmän lääkkeelle.

<p>Sydämen rytmihäiriöt (QT-ajan piteneminen ja kääntyvien kärkien takykardia)</p>	<p>Ondansetroni voi pidentää QTc-aikaa. QTc-aika on yksi monista asioista, joita voidaan tulkita sydänsähkökäyrästä (EKG). EKG-tutkimus on sydämen sähköisen toiminnan tutkimus. Jos QTc-aika pitenee niin paljon, että sydämen rytmi muuttuu poikkeavaksi, potilas voi havaita oireita. Joissakin tapauksissa seurauksena voi olla sydämentykytyksen tunne – lisälyönnejä, väliin jääneitä lyönnejä tai nopea syke. Jos potilaalla on monia peräkkäisiä lisälyönnejä (sydämen syke on liian nopea), sydäimestä muualle elimistöön (myös aivoihin) pumpattava verimäärä jää liian pieneksi. Tämä voi aiheuttaa oireita kuten pyöräytystä, pyörtymistä tai vaikeimmassa tapauksessa sydämenpysähdyksen, joka vaatii defibrillointia sähköä johtavien elektrodien avulla.</p> <p>Tutkimuksessa, johon osallistui terveitä koehenkilöitä ja joka oli suunniteltu nimenomaan arvioimaan ondansetronin vaikutusta QTc-väliin, vaikutukset QTc-väliin olivat suhteessa ondansetronin määrään veressä. Tutkituista annoksista suurimmalla (32 mg laskimoon) havaittiin huolta aiheuttavia QTc-muutoksia (yli 10 msec pidentymistä). Nämä muutokset korjaantuivat 3 h kuluessa. Laskimoon annettu 8 mg annos ei johtanut huolta aiheuttaviin QTc-muutoksiin.</p> <p>GSK on saanut ilmoituksia QTc-ajan pitenemisestä ja nopeasta sydämen sykkeestä ondansetronia käyttävillä potilailla, myös pienillä ondansetroniannoksilla. Joissakin näistä ilmoituksista kuvattiin henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtaneita tapahtumia.</p>	<p>Laskimoon annetun 32 mg annoksen tiedetään voivan johtaa huolta aiheuttaviin QT-ajan muutoksiin, joten tätä annosta ei saa käyttää.</p> <p>Tietyt tilat voivat johtaa siihen, että potilaan riski poikkeavaan sydämen rytmiin on suurentunut, mm. seuraavat: synnynnäiset tilat kuten synnynnäinen pitkän QT-ajan oireyhtymä, elimistön elektrolyyttipitoisuuksien ongelmat (pienet veren magnesium-, kalium- tai kalsiumpitoisuudet), tietyntyyppiset sydänsairaudet ja tietyt lääkitykset, jotka voivat pidentää QTc-aikaa entistä enemmän. Ondansetronin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta näissä tilanteissa.</p>
----------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Vaikea ihoreaktio, johon liittyy rakkulamuodostusta ja ihon kesimistä</p> <p>(Toksinen epidermaalinen nekrolyysi)</p>	<p>Toksinen epidermaalinen nekrolyysi on harvinainen, joskus henkeä uhkaava ihoreaktio. Rakkulat voivat peittää suurimman osan ihosta, ja iho saattaa kesiä siten, että ihonalaiskerroksia paljastuu. Ihovaurio altistaa vaikeille infektioille. Useimmissa tapauksissa toksisen epidermaalisen nekrolyysin on ilmoitettu johtuvan lääkkereaktiosta (Schwartz et al 2013)</p>	<p>Potilaiden, joilla on aiemmin ollut toksinen epidermaalinen nekrolyysi, on vältettävä sen aiheuttanutta lääkettä sekä kemiallisesti samankaltaisia lääkkeitä.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
<p>Vaikeat lihaksiin ja aivoihin kohdistuvat haittavaikutukset, jotka johtuvat liiallisesta serotoniinista</p> <p>(Serotoniinioireyhtymä)</p>	<p>Läkkeet, jotka aiheuttavat suurten serotoniinipitoisuuksien kertymistä elimistöön, voivat johtaa serotoniinioireyhtymään. Tällaisen lääkkeen annoksen suurentaminen tai uuden lääkkeen lisääminen hoito-ohjelmaan voi johtaa serotoniinioireyhtymään. Samanlaisia tapauksia on raportoitu, kun lapsi on ottanut suun kautta yliannoksen ondansetronia.</p> <p>Serotoniini on elimistön tuottama kemikaali, jota tarvitaan hermosolujen ja aivojen toimintaan. Suuret serotoniinipitoisuudet voivat aiheuttaa oireita, jotka vaihtelevat lievistä (vilunväristykset ja ripuli) vaikeisiin (lihaskrampit, kuume ja kouristuskohotukset). Vaikea serotoniinioireyhtymä voi hoitamattomana johtaa kuolemaan (Iqbal et al 2012).</p> <p>Potilaan on kerrottava lääkärille, sairaanhoitajalle tai apteekkihenkilökunnalle kaikista lääkkeitä, joita he käyttävät, ovat äskettäin käyttäneet tai saattavat joutua käyttämään. Näitä ovat mm. masennuksen ja/tai ahdistuneisuuden hoitoon käytettävät lääkkeet kuten SSRI-läkkeet (selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät) kuten fluoksetiini, paroksetiini, sertraliini, fluvoksamiini, sitalopraami ja essitalopraami tai SNRI-läkkeet (serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät) kuten venlafaksiini ja duloksetiini.</p>
<p>Kehityshäiriöt tai muut lapsen kohdistuvat haittavaikutukset, jos äiti käyttää ondansetronia raskauden aikana</p> <p>(Haitalliset vaikutukset vastasyntyneeseen raskaudenaikaisen käytön jälkeen)</p>	<p>Ondansetronitutkimuksissa ei ole ollut raskaana olevia naisia. Tämän vuoksi ondansetronin turvallisuudesta raskaana oleville ja heidän vauvoilleen on hyvin vähän tietoa. Ondansetronin käyttö raskauden aikana ei ole suositeltavaa.</p>
<p>Suuret veren ondansetronipitoisuudet ja</p>	<p>Ondansetroni poistuu elimistöstä maksan kautta.</p>

suurentunut haittavaikutusten todennäköisyys potilailla, joilla on maksasairaus (Pienentynyt puhdistuma ja pidentynyt puoliintumisaika maksan vajaatoimintapotilailla)	Potilailla, joilla on maksasairaus, veren ondansetronipitoisuus voi nousta liian suureksi ja suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä. Potilaan on kerrottava lääkärille, jos hänellä on maksasairaus.
Suolen toiminnan hidastuminen tai pysähtyminen potilailla, joiden suoli toimii hitaasti (Subakuutti suolitukos potilailla, joilla on heikentynyt suoliston supistumiskyky)	Ondansetroni voi hidastaa ruoan kulkua suolistossa. Potilaiden, joiden suoli toimii hitaasti tai joilla on ummetusta, on kerrottava asiasta lääkärille. Jos tällainen potilas saa ondansetronia, tavallista huolellisempi seuranta voi olla tarpeen.
Imetettävään lapseen kohdistuvat haittavaikutukset, kun äiti käyttää ondansetronia (Haittatapahtumat imetetyillä lapsilla, jotka johtuvat ondansetronin käytöstä imetyksen aikana)	Ei tiedetä, erittykö ondansetroni ihmisen rintamaitoon. Jos rintamaidossa on ondansetronia, se voi aiheuttaa haittavaikutuksia imetettävälle lapselle. Lääkäri päättää, tuleeko ondansetronin käyttöä jatkaa imetyksen aikana.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Äitiin kohdistuvat haittavaikutukset, jos äiti käyttää ondansetronia raskauden aikana (Turvallisuus raskaana olevilla naisilla)	Ondansetronitutkimuksissa ei ole ollut raskaana olevia naisia. Tämän vuoksi ondansetronin turvallisuudesta raskaana oleville on hyvin vähän tietoa. Ondansetronin käyttö raskauden aikana ei ole suositeltavaa.

VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedo, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Tutkimuksia ei ole suunnitteilla.

VI.2.7 Yhteenvedo riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
5.1	18.3.2016	Tässä versiossa ei ole uusia turvallisuusriskejä.	Jo aiemmin mainittu mahdollinen serotoniinioireyhtymän riski on nyt laajennettu

			sisältämään myös serotoniinioireyhtymän riskin pediatriisilla potilailla suun kautta otetun ondansetroniyliannoksen jälkeen.
5	11.6.2015	Lisätyt mahdolliset riskit: Pienentynyt puhdistuma ja pidentynyt puoliintumisaika maksan vajaatoimintapotilailla Subakuutti suolitukos potilailla, joilla on heikentynyt suoliston supistumiskyky Haittatapahtumat imetetyillä lapsilla, jotka johtuvat ondansetronin käytöstä imetyksen aikana Lisätty puuttuva tieto: Turvallisuus raskaana olevilla naisilla	Muutokset on tehty vastauksena Slovenian lääkevalvontaviranomaisen kommentteihin
4	27.4.2015	Lisätty tunnistetut riskit: Vaikea-asteinen hypotonia ja tajunnan menetys annettaessa samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa Yliherkkyys Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Lisätty mahdolliset riskit: Serotoniinioireyhtymä Haitalliset vaikutukset vastasyntyneeseen raskaudenaikaisen käytön jälkeen Lisätty puuttuva tieto: Käyttö imetyksen aikana	Täydellinen riskienhallintasuunnitelma laadittu vastauksena Slovenian pyyntöön
3	14.5.2013	QT-ajan piteneminen ja kääntyvien kärkien takykardia	Muokattu versio 2 MHRA:n kommenttien perusteella
2	29.4.2013	QT-ajan piteneminen ja kääntyvien kärkien takykardia	Muokattu versio 1 riskienhallintasuunnitelman arviointiraportin perusteella
1	18.2.2013	QT-ajan piteneminen ja kääntyvien kärkien takykardia	Ensimmäinen riskienhallintasuunnitelma oli kohdennettu suunnitelma, jossa oli yksi tunnistettu riski

