

**Zofran 2 mg/ml injektionsvätska, lösning**  
**Zofran 16 mg suppositorium**  
**Zofran 4 mg och 8 mg filmdragerad tablett**  
**Zofran Zydys 4 mg och 8 mg frystorkad tablett**

18.3.2016, version 5.1

## **OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN**

### **VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning**

#### ***VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst***

##### **Illamående och kräkningar orsakade av cytostatikabehandling**

Cancerläkemedel kan orsaka illamående och kräkningar. Behandlingsrekommendationer för cancer rekommenderar förebyggande eller minskande av illamående och kräkningar orsakade av cytostatikabehandling. Hur vanligt illamående och kräkningar orsakade av cytostatika är beror främst på typen och dosen av cancerläkemedel som används. Det har uppskattats att år 2016 kommer cirka 1 241 100 cancerpatienter att behandlas med cytostatika i Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien. Av dessa patienter har tre fjärdedelar risk för illamående och kräkningar orsakade av cytostatikabehandling.

Förutom risken för illamående och kräkningar orsakade av själva cytostatika har patienter som är yngre, kvinnor eller tidigare har haft åksjuka större risk för illamående och kräkningar orsakade av cytostatikabehandling.

Aktuella behandlingar som förebygger illamående och kräkningar orsakade av cytostatikabehandling är serotoninreceptorantagonister (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron, palonosetron), neurokininreceptorantagonister (aprepitant och fosaprepitant), dopaminreceptorantagonister (metoklopramid och proklorperazin) och kortikosteroider (dexametason). Dessa läkemedel ges ensamt eller i kombination för att förebygga eller behandla illamående och kräkningar orsakade av cytostatikabehandling.

##### **Illamående och kräkningar orsakade av cancerstrålbehandling**

Illamående och kräkningar orsakade av strålbehandling har observerats hos 50–80 % av patienterna som får strålbehandling enligt en studie. Patienter som får bukstrålbehandling har högst risk följt av dem som behandlas i bröstkorgen, hjärnan, huvudet och nacken samt bäckenet. Det har också observerats att patienter under 60 år har högre risk för illamående och kräkning orsakade av strålbehandling.

Aktuella behandlingar som förebygger illamående och kräkning orsakade av strålbehandling är liknande som de som förebygger illamående och kräkningar orsakade av cytostatikabehandling och omfattar serotoninreceptorantagonister (ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron, palonosetron), neurokininreceptorantagonister (aprepitant och fosaprepitant), dopaminreceptorantagonister (metoklopramid och proklorperazin) och kortikosteroider (dexametason). Dessa läkemedel ges ensamt eller i kombination för att förebygga eller behandla illamående och kräkningar orsakade av strålbehandling. Tillgängliga bevis från de kliniska studierna tyder på att 5-hydroxytryptamin (5-HT<sub>3</sub>)-receptorantagonister är de mest aktiva läkemedlen som har bedömts i randomiserade studier.

Illamående och kräkning orsakade av strålbehandling som inte behandlas har en negativ inverkan på patientens livskvalitet och leder till dålig behandlingsföljsamhet.

### **Illamående och kräkningar efter en operation**

Illamående och kräkningar efter en operation är en vanlig biverkning efter anestesi och förekommer hos nästan en tredjedel av alla patienterna under de första 24 timmarna efter operationen.

Enligt en studie som publicerades 2008 genomfördes cirka 32 miljoner operationer i Frankrike, Tyskland, Spanien, Italien och Storbritannien.

Risikfaktorer för illamående och kräkningar efter en operation omfattar: att vara en kvinna som passerat puberteten, icke-rökare och tidigare åksjuka. Kräkningar är två gånger så vanliga hos barn som hos vuxna, och långa operationer ökar också risken för kräkningar.

Läkemedelsklasser som ofta används mot illamående och kräkningar efter en operation omfattar antikolinergika, antihistaminer, fenotiaziner, sedativa/anxiolytika, butyrofenoner, dopaminantagonister, serotoninreceptorantagonister och kortikosteroider ensamt eller i kombination.

Illamående och kräkningar efter en operation går nästa alltid över med tiden. Allvarliga komplikationer är sällsynta men kan orsaka vätskebrist, läkningsproblem, blödning svalgskador och andningssvårigheter.

### **VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen**

#### **Illamående och kräkningar orsakade av cancerkemoterapi/strålbehandling**

Illamående och kräkningar orsakade av cytostatika/strålbehandling kan påverka patienters livskvalitet i betydande grad, vilket leder till dålig behandlingsföljsamhet. Illamående och kräkningar kan också leda till att patienter får dåligt näringstillstånd eller svårt att ta hand om sig själv eller inte kan göra saker (fysiskt eller psykiskt) lika bra

som förut. Andra komplikationer omfattar dålig sårhäkning och matstrupsskada ([Ettinger et al 2012](#)). Aktuell bästa behandlingspraxis för att förebygga akut illamående och kräkning efter högemetogena substanser är en behandling med tre läkemedel som omfattar engångsdoser av en 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist (t.ex. dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron), dexametason och aprepitant före cytostatikabehandling ([Roila et al 2010](#)). Den allmänna åsikten är att det inte förekommer några skillnader i effekt mellan serotoninreceptorantagonisterna (dolasetron, granisetron, ondansetron och tropisetron) ([Roila et al 2010](#)).

### Illamående och kräkningar efter en operation

Illamående och kräkningar är några av de vanligaste besvären efter operationer. Svåra kväljningar och kräkningar är obehagliga och kan leda till allvarliga komplikationer eller längre sjukhusinläggningar. Patienter som anses ha hög risk för illamående och kräkningar efter operationer ges ofta läkemedel såsom ondansetron före operationen för att minska risken för illamående och kräkningar efter operationen ([Kovak et al 1999](#)).

#### VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Nyttan av behandlingen med ondansetron gäller patienter med illamående och kräkningar på grund av kemoterapi eller strålbehandling och patienter med illamående och kräkningar efter en operation.

#### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

##### Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Mycket lågt blodtryck och medvetslöshet när ondansetron tas samtidigt med apomorfinsom är ett läkemedel som används för behandling av Parkinsons sjukdom  (kraftig hypotension och medvetslöshet vid administrering tillsammans med apomorfins-hydroklorid)	Ondansetron och apomorfins kan samverka och orsaka mycket skadliga effekter. Användning av dessa läkemedel samtidigt kan orsaka mycket lågt blodtryck, yrsel, svindel eller medvetslöshet.	Patienter ska inte ta ondansetron och apomorfins tillsammans.
Allergisk reaktion  (överkänslighet)	Svåra allergiska reaktioner, även anafylaktiska reaktioner, har rapporterats med ondansetronbehandling. Tecken på allvarliga allergiska reaktioner kan omfatta utslag, nässelutslag, svullnad av ansikte, mun och/eller tunga och andningssvårigheter.	Patienter ska inte ta ondansetron om de är allergiska (överkänsliga) mot ondansetron eller något annat innehållsämne i läkemedlet och vara försiktiga om de är allergiska mot läkemedel i samma klass som ondansetron.
Rytmrubbning i hjärtat	Ondansetron kan förlänga QTc-intervallet. QT-intervallet är ett av	Eftersom man vet att 32 mg givet i en ven orsakar oroväckande

<p>(förlängning av QT-intervallet och torsades de pointes)</p>	<p>många värden som kan avläsas från elektrokardiogram (EKG). EKG är en undersökning som mäter hjärtats elektriska aktivitet. Om QTc-intervallet förlängs så mycket att det orsakar rubbning av hjärtrytmen, kan patienten få symtom. I vissa fall kan detta leda till en känsla av hjärtklappning, d.v.s. extra, överhoppade eller snabba hjärtslag. Om en patient upplever många extra hjärtslag i rad (hjärtat slår alltför snabbt), pumpas alltför lite blod från hjärtat till resten av kroppen, t.ex. hjärnan. Detta kan leda till symtom såsom svindel, svimning eller, i den svåraste formen, hjärtstillestånd som kräver defibrillering med elektriska paddlar.</p> <p>I en studie med friska personer som planerats specifikt för att bestämma effekten av ondansetron på QTc-intervallet var effekterna på QTc-intervallet förknippade med mängden ondansetron i blodet. Vid den högsta testade dosen (32 mg givet i en ven) observerades oroväckande QTc-förändringar (förlängning på mer än 10 msec). Dessa förändringar gick över inom 3 timmar. 8 mg:s dosen som gavs i en ven orsakade inte oroväckande QTc-förändringar.</p> <p>GSK har fått rapporter om förlängt QTc-intervall och snabb puls hos patienter som tagit ondansetron, även låga doser av ondansetron. En del av dessa rapporter beskrev livshotande eller fatala händelser.</p>	<p>förändringar av QT-intervallet ska denna dos inte användas.</p> <p>Vissa tillstånd kan leda till att en patient har högre risk för rytmrubbning i hjärtat, bl.a. följande medfödda tillstånd: medfött långt QT-syndrom, problem med saltkoncentrationerna i kroppen (låga nivåer magnesium, kalium eller kalcium i blodet), olika typer av hjärtsjukdomar och vissa läkemedelsbehandlingar som kan orsaka ytterligare förlängning av QTc-intervallet. Ondansetron ska användas försiktigt i dessa fall.</p>
<p>Svår hudreaktion med blåsor och avflagnande hud  (toxisk epidermal nekrolys)</p>	<p>Toxisk epidermal nekrolys (TEN) är en sällsynt, ibland livshotande hudsjukdom. Blåsorna kan täcka största delen av kroppen och huden kan avflagna och underliggande hudlager kan bli synliga. På grund av hudskadorna kan patienten lättare</p>	<p>Patienter med tidigare toxisk epidermal nekrolys måste undvika läkemedlet som orsakade toxisk epidermal nekrolys samt kemiskt besläktade läkemedel.</p>

	utveckla svåra infektioner. Reaktioner mot läkemedel har rapporterats orsaka de flesta fallen av toxisk epidermal nekrolys ( <a href="#">Schwartz et al 2013</a> ).	
--	--	--

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt
Svåra muskel- och hjärnbiverkningar p.g.a. alltför mycket serotonin  (serotonergt syndrom)	Serotonergt syndrom uppkommer när man tar läkemedel som orsakar ansamling av höga nivåer av kemikalien serotonin i kroppen. Serotonergt syndrom kan uppkomma när dosen av ett sådant läkemedel ökas eller när ett nytt läkemedel läggs till behandlingen. Liknande fall rapporterades med oral överdos av ondansetron hos barn.  Serotonin är en kemikalie som kroppen producerar för att nervcellerna och hjärnan ska fungera. Höga serotoninivåer kan orsaka symtom som kan vara allt från lindriga (frossbrytningar och diarré) till svåra (muskelstelhet, feber och krampfall). Svårt serotonergt syndrom kan vara dödligt om det inte behandlas ( <a href="#">Iqbal et al 2012</a> ).  Patienter ska berätta för läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om alla läkemedel de tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta. Detta omfattar läkemedel för behandling av depression/ångest, såsom selektiva serotoninupptagshämmare (SSRI-preparat), t.ex. fluoxetin, paroxetin, sertralin, fluvoxamin, citalopram eller escitalopram, eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI-preparat), t.ex. venlafaxin eller duloxetin.
Utvecklingsstörningar eller andra biverkningar hos barnet om modern tar ondansetron under graviditeten  (biverkningar hos barnet efter användning under graviditet)	Gravida kvinnor har inte ingått i studierna med ondansetron. Därför finns det mycket begränsade data om säkerheten av ondansetron hos gravida kvinnor och deras barn. Användning av ondansetron under graviditet rekommenderas inte.
Höga ondansetronkoncentrationer i blodet och högre risk för biverkningar hos patienter med leversjukdom  (minskad clearance och förlängd halveringstid hos patienter med leversvikt)	Ondansetron avlägsnas från kroppen via levern. Om du har någon leversjukdom, kan ondansetronkoncentrationen i blodet bli alltför hög och öka risken för biverkningar. Patienter ska berätta för sin läkare om de har någon leversjukdom.
Långsammare tarmfunktion eller tarmstopp hos patienter vars tarm fungerar långsamt  (subakut tarmobstruktion hos patienter med försämrad tarmmotilitet)	Ondansetron kan dämpa hastigheten med vilken mat löper genom tarmarna. Patienter med långsam tarmfunktion eller problem med förstoppning ska berätta det för sin läkare och kan behöva uppföljas noga om de får ondansetron.
Biverkningar hos ammade spädbarn om modern tar ondansetron	Det är inte känt om ondansetron går över i bröstmjolk. Om ondansetron finns i bröstmjölken, kan det orsaka biverkningar hos det ammade

(biverkningar hos ammade spädbarn p.g.a. användning av ondansetron under amning)	spädbarnet. Läkaren beslutar om du ska fortsätta ta ondansetron medan du ammar.
--	---

### Återstående information

Risk	Vad är känt
Biverkningar hos modern om hon tar ondansetron under graviditeten  (säkerhet hos gravida kvinnor)	Gravida kvinnor har inte ingått i studierna med ondansetron. Därför finns det mycket begränsade data om säkerheten av ondansetron hos gravida kvinnor. Användning av ondansetron under graviditet rekommenderas inte.

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av en bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

### VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Inga planerade studier.

### VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan

#### Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplan

Versionnummer	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
5.1	18.03.2016	Inga nya säkerhetsfrågor ingår i denna version.	Den sedan tidigare existerande eventuella risken serotonergt syndrom omfattar nu också serotonergt syndrom efter oral överdos av ondansetron hos pediatrika patienter.
5	11.06.2015	Tillagda eventuella risker: Minskad clearance och förlängd halveringstid hos patienter med leversvikt Subakut tarmstopp hos patienter med nedsatt tarmmotilitet Biverkningar hos	Ändringar gjorts enligt kommentarer från Sloveniens läkemedelsmyndighet

		ammade spädbarn p.g.a. användning av ondansetron under amning Tillagd återstående information: Säkerhet hos gravida kvinnor	
4	27.04.2015	Tillagda kända risker: Kraftig hypotension och medvetslöshet vid administrering tillsammans med apomorfinhydroklorid, överkänslighet, toxisk epidermal nekrolys Tillagda eventuella risker: Serotonergt syndrom, skadliga resultat efter användning under graviditet Tillagd återstående information: Användning under amning	Fullständig riskhanteringsplan utarbetad på begäran av Slovenien
3	14.05.2013	Förlängning av QT-intervallet och torsades de pointes	Reviderad version 2 enligt kommentarer från brittiska läkemedelsmyndigheten MHRA
2	29.04.2013	Förlängning av QT-intervallet och torsades de pointes	Reviderad version 1 enligt kommentarer i bedömningsrapporten om riskhanteringsplanen
1	18.02.2013	Förlängning av QT-intervallet och torsades de pointes	Den första riskhanteringsplanen var en riktad riskhanteringsplan med en känd risk