

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 ≥ 6 kuukauden ikäisillä lapsilla.
Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito ≥ 1 kuukauden ikäisillä 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.

Emetogeeninen kemoterapia ja sädehoito

Potilaille, jotka saavat emetogeenista kemoterapiaa tai sädehoitoa, injisoidaan 8 mg Zofrania hitaasti laskimoon välittömästi ennen hoidon aloittamista.

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

Voimakkaasti emetogeeninen kemoterapia

Potilaille, jotka saavat voimakkaasti emetogeenista kemoterapiaa, esim. sisplatiinia suurina annoksina, Zofranin tehokkuus on osoitettu käytettäessä seuraavia annosteluohjeita solunsalpaajahoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana:

Kerta-annoksena 8 mg hitaana injektiona laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Aluksi 8 mg hitaasti laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista, jonka lisäksi vielä kaksi 8 mg:n annosta laskimoon 2–4 tunnin välein tai jatkuvana infuusiona 1 mg/h 24 tunnin ajan.

Laskimoon annettava kerta-annos 16 mg laimennettuna 50–100 ml:aan fysiologista keittosuolaliuosta tai muuhun sopivaan infuusionesteeseen (ks. kohta 6.6 ‘Yhteensopivuus infuusionesteiden kanssa’), annetaan vähintään 15 minuutin infuusiona välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Yli 16 mg kerta-annoksia ei saa käyttää annosriippuvaisen QT-ajan pidentymisen riskistä johtuen (ks. kohdat kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annostelun valintaan vaikuttaa oleellisesti emetogeenisen altistuksen vaikeusaste.

Zofranin tehoa voimakkaasti emetogeenisessä solunsalpaajahoidossa voidaan parantaa antamalla 20 mg:n kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia laskimoon ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

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

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu ≥ 6 kk:n ikäisillä lapsilla ja nuorilla

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. Käyttö- ja käsittelyohjeet) 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^2 :n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen 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 32 mg:n annosta.

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

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

^a Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

^b Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n 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 annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Kaksi lisäannosta laskimoon voidaan antaa 4 tunnin välein. Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n 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 4 tunnin välein	2 mg p.o. joka 12. tunti
> 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg 4 tunnin välein	4 mg p.o. joka 12. tunti

^a Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

^b Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Iäkkäät potilaat

Teho ja siedettävyys iältään yli 65-vuotiailla potilailla on samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla, joten tarvetta annostuksen ja antotavan muuttamiseen iäkkäille potilaille ei ole.

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

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.

Pediatriiset potilaat (iältään ≥ 1 kk) ja nuoret

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

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 tajunnan menetystä. 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.

Ondansetronia saaneilla potilailla on harvoin raportoitu ohimeneviä EKG-muutoksia, mm. QT-ajan pidentymistä. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien kammiotakyardia -tapauksia ondansetronia käyttäneillä potilailla. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia potilaille, joilla on tai joille saattaa kehittyä QTc-ajan pidentyminen. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä tai jotka käyttävät muita lääkevalmisteita, jotka saattavat johtaa QT-ajan pidentymiseen.

Koska ondansetronin tiedetään hidastavan suolensisällön kulkua paksusuoleessa, 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 toiminnanvajauksen varalta.

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 P-450 entsyymien välityksellä: CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2. Johtuen monien metaboloivien entsyymien kyvystä metaboloida ondansetronia entsyymi-inhibitio tai yhden entsyymin 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 tajunnan menetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

Fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini:

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

Tramadoli:

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

Ondansetronin käyttö QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa voi edelleen pidentää QT-aikaa. 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 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Ondansetronin turvallisuutta raskaudenaikaisessa käytössä ihmisillä ei ole osoitettu. Eläinkokeiden tulokset eivät osoita suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia alkioiden tai sikiöiden kehitykseen, raskauden kulkuun tai peri- ja postnataaliseen kehitykseen. Koska eläinkokeet eivät kuitenkaan aina ennusta vaikutusta ihmissikiöön, ondansetronin käyttöä raskauden aikana ei suositella.

Imetys

Kokeet ovat osoittaneet, että ondansetroni siirtyy imettävillä eläimillä maitoon. Tämän vuoksi imettämistä ei suositella ondansetronia saaville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) 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 nopean i.v.-annon yhteydessä

Silmät

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

Hyvin harvinaiset: ohimenevä näön menetys pääasiallisesti laskimonsisäisen annon yhteydessä²

Sydän

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

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

Verisuonisto

Yleiset: lämmön tunne tai punastuminen

Melko harvinaiset: hypotensio

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: hikka

Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ummetus

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: oireeton maksaentsyymiarvojen kohoaminen³

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset: paikalliset i.v.-injektiopaikan reaktiot

¹Todettu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.

²Suurin osa ilmoitetuista näön menetyksistä 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.

4.9 Yliannostus

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.

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

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 aktiivomalla 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 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 1469:llä mies- ja naispuolisilla potilailla (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 merkittävästi tehokkaampi kuin plasebo ehkäisemään pahoinvointia ja oksentelua. Näiden tutkimusten tulokset esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito lapsipotilaille – 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 ulosteissa ja virtsassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 70–76 %. CYP2D6-entsyymien (debrisiiniipolymorfismi) puuttuminen ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan. Ondansetronin farmakokinetiikka ei muutu käytettäessä toistuvia annoksia. Sukupuolten välisiä eroja on todettu ondansetronin farmakokinetiikassa. Suun kautta annettuna ondansetroni imeytyy nopeammin ja suuremmassa määrin naisilla. Naisilla kokonaispuhdistuma ja jakautumistilavuus ovat pienemmät.

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 puoliintumisajan kasvu (5,4 h), mikä 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. Potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt, ondansetronin systeeminen puhdistuma on huomattavasti pienentynyt ja eliminaation puoliintumisajat pidentyneet (15–32 h).

Lapset ja nuoret (iältään 1 kk – 17 vuotta)

Lapsipotilailla iältään 1–4 kuukautta (n = 19), joille tehtiin kirurginen toimenpide, puhdistuma suhteutettuna kehon painoon 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.

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

Säilytetään huoneenlämmössä (+15 - +25 °C) valolta suojattuna

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkauskoot 5 x 2 ml ja 5 x 4 ml. Kotelossa 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 lisättyinä:

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 1000 ml:ssa) 30–60 minuutin kuluessa.

Keftatsidiimi

Annokset vaihtelurajoissa 500–2000 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 100–1000 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 nesteensiirtolaitteeseen 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

Glaxo Operations UK Ltd, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Englanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10792

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.09.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 07.03.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.08.2012

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta.