

03 elokuuta 2012

Pispansilta 9 A 3 krs
PL 24
02231 Espoo

Puh 010 30 30 30
Fax 010 30 30 600
Fax 010 30 30 650 (laaket os.)

Tiedote terveydenhuollon ammattilaisille

Laskimoon annettuun ZOFRANIin ja geneerisiin valmisteisiin (ondansetroni) liittyvä annosriippuvainen QT-ajan pidentyminen – laskimonsisäisen (iv-)kerta-annoksen uusi rajoitus.

Yhteenveto

- Kaytettaessa ZOFRAN-injektiota solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) ehkäisyyn aikuisille, **kerta-annos ei saa olla suurempi kuin 16 mg annettaessa vähintään 15 minuutin infuusiona laskimoon.**
- Ondansetroni aiheuttaa annosriippuvaista QTc-ajan (elektrokardiografia-korjattu QT-aika) pidentymistä, mikä voi johtaa kaantuvien karkien kammiotakykardiaan (Torsade de Pointes) - henkeä uhkaavaan sydämen rytmihäiriöön. Tasta mahdollisesta turvallisuusriskistä johtuen ondansetronin iv-annostelu on muuttunut.
- Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä.
- Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia potilaille, joilla on riskitekijöitä, jotka voivat johtaa QTc-ajan pidentymiseen tai sydämen rytmihäiriöihin. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia tai jotka käyttävät muita elektrolyyttitasapainoa muuttavia laakevalmisteita. Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen ondansetronin antoa.
- Varovaisuutta on noudatettava, kun ondansetronia annetaan samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien, mm. eräiden sytotoksisten, laakeaineiden kanssa.
- Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) ennaltaehkäisyssä suositeltavaa oraalista tai rektaalista annosta ei ole tarvetta muuttaa aikuisille.
- Leikkauksenjälkeiseen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ennaltaehkäisyssä ja hoidossa suositeltavaa iv tai oraalista annosta ei ole tarvetta muuttaa aikuisille.
- Missään indikaatiossa iv tai oraaliossa annostelussa ei ole muutoksia lapsille.

Taman tiedotteen sisällöstä on sovittu Laakealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen/Euroopan laakeviraston kanssa.

Lisää informaatiota turvallisuuteen vaikuttavista tekijöistä

QTc-ajan pidentymisen riski ja rytmihäiriöt, kaantuvien karkien kammiotakykardia mukaan lukien (Torsade de Pointes, TdP), on huomioitu jo Zofranin nykyisessä valmisteyhteenvedossa. Tarkka arvio QTc-ajan pidentymistä on kuitenkin puuttunut.

Askettain valmistuneen tutkimuksen tulokset osoittivat, että ondansetroni aiheuttaa annosriippuvaista QTc-ajan pidentymistä. Tutkimus oli sokkoutettu, satunnaistettu, lume- ja aktiivikontrolloitu (moksifloksasimi), vaihtovuoroinen tutkimus 58 terveellä aikuisella miehellä ja naisella. Ondansetronin annokset olivat 8 mg ja 32 mg iv annettuna 15 min aikana.



Annoksella 32 mg iv annettuna 15 min aikana suurin keskimääräinen QTc-ajan pidentyminen oli noin 20 millisekuntia. Tämänastainen pidentyminen viittaa siihen, että joillain henkilöillä tämä annos voi johtaa kliinisesti merkitsevaan QT-ajan pidentymiseen. Annoksella 8 mg iv annettuna 15 min aikana suurin keskimääräinen QTc-ajan pidentyminen oli noin 6 millisekuntia. Tamansuuruisella pidentymisellä proarytmian vaara arvioidaan yleisesti vähäisemmäksi.

Tässä tutkimuksessa ei havaittu yli 480 millisekunnin QTc-ajoja, eikä yli 60 millisekunnin QTc-ajan pidentymisiä. Mitatuissa PR- tai QRS-ajoissa ei havaittu merkitseviä muutoksia.

Extrapoloimalla tiedot tästä tutkimuksesta voidaan ennustaa, että 16 mg iv-annos annettuna 15 minuutin aikana aiheuttaisi QTc-ajan pidentymisen 9,1 millisekunnilla (95 % luottamusväli 11,2). Suun kautta ja rektaalisesti annettavilla eri laakemuodoilla QTc-ajan pidentyminen ennustetaan olevan pienemmän kuin 10 millisekuntia.

Ondansetronia käyttäneillä potilailla on myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoitu QT-ajan pidentymistä ja TdP:ia sekä suurilla että pienillä annoksilla huolimatta tässä tutkimuksessa tutkittujen annosten välisistä eroista QT-ajan pidentymisessä.

Tutkimustulosten vuoksi ondansetronin iv-kerta-annossuositusta solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) ehkäisyyn aikuisille on muuttunut **Kerta-annos ei saa olla suurempi kuin 16 mg annettaessa vähintään 15 minuutin infuusiona laskimoon.**

Tämä kirje ei ole tyhjentävä esitys ondansetronin riskiprofilista. Tutustu valmisteyhteenvedoon saadaksesi lisätietoa QTc-ajan pidentymisen riskeistä ja ondansetronin turvallisuudesta.

Mitä terveydenhuollon ammattilaisten/tutkijoiden on tehtävä

- Jaa tämän kirjeen tiedot niiden terveydenhuollon ammattilaisten kanssa, joita asia koskee ja jotka työskentelevät ohjauksessasi/kanssasi.
- GlaxoSmithKline kehottaa terveydenhuollon ammattilaisia raportoimaan kaikki epäillyt Zofranin liittyvät haittavaikutukset Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskukseen (www.fimea.fi).

Lisätiedot

Halutessanne lisätietoja pyydämme teitä ystävällisesti ottamaan yhteyttä

tieteellinen asiantuntija Titta Blom, GlaxoSmithKline Oy, Espoo, puh. 010 30 30 604, sähköposti titta.s.blom@gsk.com

Kunnioittaen

Petteri Knudsen

Laaketieteellinen johtaja

GlaxoSmithKline Oy

Liite: Muutokset valmisteyhteenvedoon

NYKYINEN VALMISTEYHTEENVETO

Kohta 4.2. Annostus ja antotapa

Kerta-annos 32 mg, laimennettuna 50–100 ml aan fysiologista keittosuolaliuosta tai muuhun sopivaan infuusionesteeseen (ks kohta 6.6 ‘Yhteensopivuus infuusionesteiden kanssa’), annetaan vähintään 15 minuutin infuusiona valittomasti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista

Kohta 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvainten hoitoon käytetyt kemoterapia-aineet ja sadehoito voivat aiheuttaa 5-hydroksitryptamiinin vapautumista ohutsuolessa, mikä kaynnistaa oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosaikeita 5-HT₃-reseptorin valityksella. Ondansetroni estaa taman refleksin kaynnistymisen

Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-hydroksitryptamiinin vapautumista area postremaassa, joka sijaitsee neljannen aivokammion pohjalla. Tama voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin valityksella. Nain ollen ondansetronin vaikutus sytotoksisen kemoterapian ja sadehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa todennakoisesti perustuu 5-HT₃-reseptoriantagonismille sekä perifeerisen etta keskushermoston neuroneissa. Vaikutusmekanismit postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa eivät ole tiedossa, mutta yhteisia neurofarmakologisia ratoja sytotoksisen kemoterapian indusoiman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa todennakoisesti on.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiiniarvoja

Kohta 6.6. Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Deksametasoni

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

Pakkauseloste: Yhteensopivuus muiden laakkeiden kanssa

Tarvittaessa voidaan 20 mg deksametoninatriumfosfaattia antaa hitaana injektiona laskimoon 2–5 minuutin kuluessa haaraputken kautta nesteensirtojarjestelmaan annettaessa potilaalle 8–32 mg ondansetronia laimennettuna 50–100 ml aan yhteensopivaa infuusionliuosta noin 15 minuutin aikana. Yhteensopivuus deksametoninatriumfosfaatin ja ondansetronin valilla on osoitettu, joten naiden laakkeiden antaminen on mahdollista saman nesteensirtolaitteen kautta pitoisuuksin, jotka deksametoninatriumfosfaatin osalta ovat 32 mikrogrammaa–2,5 mg/ml ja ondansetronin osalta 8 mikrogrammaa–1 mg/ml

UUSI VALMISTEYHTEENVETO

Kohta 4.2. Annostus ja antotapa

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 valittomasti ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Yli 16 mg kerta-annoksia ei saa kayttää annostusryppäyksen QT-ajan pidentymisen riskista johtuen (ks kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Kohta 5.1. Farmakodynamiikka

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvainten hoitoon käytetyt kemoterapia-aineet ja sadehoito voivat aiheuttaa 5-hydroksitryptamiinin vapautumista ohutsuolessa, mikä kaynnistaa oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosaikeita 5-HT₃-reseptorin valityksella. Ondansetroni estaa taman refleksin kaynnistymisen

Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-hydroksitryptamiinin vapautumista area postremaassa, joka sijaitsee neljannen aivokammion pohjalla. Tama voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin valityksella. Nain ollen ondansetronin vaikutus sytotoksisen kemoterapian ja sadehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa todennakoisesti perustuu 5-HT₃-reseptoriantagonismille sekä perifeerisen etta keskushermoston neuroneissa. Vaikutusmekanismit postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa eivät ole tiedossa, mutta yhteisia neurofarmakologisia ratoja sytotoksisen kemoterapian indusoiman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa todennakoisesti on.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiiniarvoja

QT-ajan pidentyminen

Ondansetronin vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja positiivisesti kontrolloidussa (moksifloksasiini) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 58 terveella 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 lumelaakkeeseen lahtotasokorjauksen jalkeen oli 19,6 (21,5) millisekuntia. Pienimmalla tutkitulla 8 mg n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelaakkeeseen oli 5,8 (7,8) millisekuntia lahtotasokorjauksen jalkeen. Tassa tutkimuksessa ei todettu yli 480 millisekunnin QTc-aikoja, eikä yli 60 millisekunnin QTc-ajan pitenemistä. PR- tai QRS- n kestossa ei havaittu merkittäviä muutoksia.

Kohta 6.6. Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Deksametasoni

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

Pakkauseloste:

Yhteensopivuus infuusionesteiden kanssa

Zofran-injektionesteeseen kerta-annos ei saa olla suurempi kuin 16 mg annettaessa vähintään 15 minuutin infuusiona laskimoon (ks valmisteyhteenveto, kohdat 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1)

Yhteensopivuus muiden laakkeiden kanssa

Tarvittaessa voidaan 20 mg deksametoninatriumfosfaattia antaa hitaana injektiona laskimoon 2–5 minuutin kuluessa haaraputken kautta nesteensirtojarjestelmaan annettaessa potilaalle 8–16 mg ondansetronia laimennettuna 50–100 ml aan yhteensopivaa infuusionliuosta noin 15 minuutin aikana. Yhteensopivuus deksametoninatriumfosfaatin ja ondansetronin valilla on osoitettu, joten naiden laakkeiden antaminen on mahdollista saman nesteensirtolaitteen kautta pitoisuuksin, jotka deksametoninatriumfosfaatin osalta ovat 32 mikrogrammaa–2,5 mg/ml ja ondansetronin osalta 8 mikrogrammaa–1 mg/ml