VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Accordpharma 4 mg injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Ondansetron Accordpharma 8 mg injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml injektio-/infuusionestettä esitäytetyssä ruiskussa sisältää 2 mg ondansetronia (ondansetronihydrokloridihydraattina).

Yksi 2 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 4 mg ondansetronia (ondansetronihydrokloridihydraattina).
Yksi 4 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 8 mg ondansetronia (ondansetronihydrokloridihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi ml injektio-/infuusionestettä esitäytetyssä ruiskussa sisältää 3,60 mg natriumia natriumsitraattina, natriumkloridina ja natriumhydroksidina.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Kirkas, väritön liuos, jossa ei ole näkyviä partikkeleita.

pH: 3,30–4,00

Osmolaaliteetti: 270 mOsm/kg–330 mOsm/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset:
Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon,
Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ehkäisyyn ja hoitoon.

Pediatriset potilaat:
Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon vähintään 6 kuukauden ikäisillä lapsilla.
Tutkimuksia ei ole tehty koskien suun kautta annettavan ondansetronin käyttöä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) ehkäisyyn ja hoitoon. Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon vähintään 1 kuukauden ikäisille lapsille suositellaan laskimonsisäistä injektiota.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Aikuiset:
Syövän hoidon aiheuttama emeettinen vaikutus vaihtelee annoksen sekä käytettyjen solunsalpaaja- ja sädehoitoyhdistelmien mukaan. Annostusohjelma valitaan oksentelun vaikeusasteen mukaan.

Ondansetronin antoreitin ja annoksen on oltava joustava, vaihteluvälillä 8–32 mg vuorokaudessa, ja se valitaan alla olevan ohjeen mukaan.

Emeettinen solunsalpaaja- ja sädehoito:

Seuraavaa annostusohjelmaa suositellaan solunsalpaaja- tai sädehoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana:
- 8 mg:n kerta-annos hitaana injektiona laskimoon (vähintään 30 sekunnin kestoisena) tai injektiona lihakseen välittömästi ennen solunsalpaaja- tai sädehoitoa, minkä jälkeen 8 mg suun kautta 12 tunnin välein.

Voimakkaasti emeettinen kemoterapia:

Potilaille, jotka saavat voimakkaasti emeettistä kemoterapiaa, esim. sisplatiinia suurina annoksina, ondansetronia voidaan antaa oraalisesti, rektaalisesti, laskimoon tai lihakseen. Ondansetronin teho on osoitettu samanarvoiseksi seuraavilla annosteluilla solunsalpaajahoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana:

- Kerta-annoksena 8 mg hitaana laskimonsisäisenä injektiona (vähintään 30 sekuntia) tai lihaksensisäisenä injektiona välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.
- 8 mg:n annos hitaana (vähintään 30 sekunnin kestoisena) injektiona laskimoon tai injektiona lihakseen juuri ennen solunsalpaajahoitoa, minkä jälkeen annetaan kaksi 8 mg:n lisäannosta injektiona laskimoon (vähintään 30 sekunnin kuluessa) tai injektiona lihakseen 4 tunnin välein tai jatkuva infuusio 1 mg/h enintään 24 tunnin ajan.
- 16 mg:n suurin aloitusannos laimennettuna 50–100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuhun yhteensopivaan infuusionesteeseen (ks. kohta 6.6.) vähintään 15 minuuttia kestävänä infuusiona välittömästi ennen solunsalpaushoitoa. Aloitusannoksen jälkeen voidaan antaa kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon (vähintään 30 sekuntia) tai lihakseen neljän tunnin välein.
- Yli 16 mg:n kerta-annoksia ei saa antaa annoksesta riippuvan QT-ajan pidentymisen lisääntyvän riskin vuoksi (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Annostelun valinta tulee tehdä emeettisen altistuksen vaikeusasteen perusteella. Ondansetronin tehoa voimakkaasti emeettisessä solunsalpaajahoidossa voidaan parantaa antamalla 20 mg:n kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia laskimoon ennen solunsalpaajahoidon aloittamista.

Pediatriset potilaat:

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu (CINV) vähintään 6 kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla:

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV) hoitamiseen tarvittava annos voidaan laskea kehon pinta-alan (BSA) tai painon mukaan – ks. alla. Painon mukaan laskettava annostus aikaansaa suurempia kokonaisvuorokausiannoksia verrattuna kehon pinta-alan mukaan laskettuihin – ks. kohdat 4.4 ja 5.1

Ondansetronihydrokloridi on laimennettava 5-prosenttisella dekstroosiliuoksella tai 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) natriumkloridiliuoksella taikka muulla yhteensopivalla infuusionesteellä (ks. kohta 6.6) ja annettava vähintään 15 minuuttia kestävänä infuusiona laskimoon.

Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatavia tietoja ei ole saatavilla ondansetronin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun (CINV)

ehkäisemiseksi. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista saatavia tietoja ei ole saatavilla ondansetronin käytöstä sädehoidon aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun lapsilla.

Annostus kehon pinta-alan mukaan:
Ondansetroni tulee annostella välittömästi ennen solunsalpaajahoitoa 5 mg/m^2:n laskimonsisäisenä kerta-annoksena. Laskimonsisäinen kerta-annos ei saa ylittää 8 mg:aa.
Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tuntia myöhemmin ja sitä voidaan jatkaa vielä korkeintaan 5 vuorokauden ajan (taulukko 1).
Kokonaisvuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Taulukko 1: Kehon pinta-alaan (BSA) perustuva annostus solunsalpaajahoidossa - vähintään 6 kuukauden ikäiset lapset ja nuoret

Kehon pinta-ala (BSA)	Päivä 1[(a,b)]	Päivät 2–6[(b)]
< 0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. sekä 2 mg siirappia 12 tunnin kuluttua	2 mg siirappia 12 tunnin välein
≥ 0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. sekä 4 mg siirappia 12 tunnin kuluttua	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

[a] Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.
[b] Kokonaisvuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.
Huom: Kaikkia lääkemuotoja ei välttämättä ole saatavilla.

Annostus painon mukaan:
Painon mukaan laskettuna kokonaisvuorokausiannos on korkeampi kuin kehon pinta-alan (BSA) 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 olla 8 mg:aa suurempi.

Kaksi lisäannosta laskimoon voidaan antaa 4 tunnin välein. Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tuntia sen jälkeen ja sitä voidaan jatkaa korkeintaan 5 vuorokauden ajan (taulukko 2).

Vuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisille annettavaa 32 mg:n annosta.

Taulukko 2: Painoon perustuva annostelu solunsalpaajahoidossa - vähintään 6 kuukauden ikäiset lapset ja nuoret

Paino	Päivä 1[(a,b)]	Päivät 2–6[(b)]
≤ 10 kg	Korkeintaan kolme 0,15 mg/kg:n annosta i.v. neljän tunnin välein.	2 mg siirappia 12 tunnin välein
> 10 kg	Korkeintaan kolme 0,15 mg/kg:n annosta i.v. neljän tunnin välein.	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

[a] Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.
[b] Kokonaisvuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.
Huom: Kaikkia lääkemuotoja ei välttämättä ole saatavilla.
[c] 2 mg:n annosta ei voida aikaansaada 4 mg:n tableteilla, koska niitä ei saa jakaa kahteen yhtä suureen osa-annokseen.

Erityispotilasryhmät (kaikki käyttöaiheet)

Iäkkäät:
65–74-vuotiaiden potilaiden hoidossa voidaan noudattaa aikuisten annosteluohjelmaa. Kaikki laskimoon annettavat annokset pitää laimentaa 50–100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6) ja antaa 15 minuutin kestoisena infuusiona.

Vähintään 75-vuotiaille potilaille laskimoon annettava ondansetronin aloitusannos ei saa ylittää 8 mg:aa. Kaikki laskimoon annettavat annokset pitää laimentaa 50–100 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä (ks. kohta 6.6) ja antaa 15 minuutin kestoisena infuusiona.
Aloitusannoksen 8 mg jälkeen voi antaa vielä kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon. Nämä annetaan 15 minuutin kestoisina infuusioina, ja infuusioiden välillä on oltava vähintään 4 tuntia (ks. kohta 5.2).

Ondansetroni on hyvin siedetty yli 65-vuotiailla potilailla annosta, annostiheyttä tai antoreittiä muuttamatta.

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu (PONV):

Aikuiset:
Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy:
Ondansetron Accordpharma -valmiste voidaan antaa 4 mg:n kertainjektiona lihakseen tai hitaana injektiona laskimoon anestesian induktiossa tai 16 mg:n kerta-annoksena suun kautta yksi tunti ennen anestesiaa.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito: Hoitoon suositellaan 4 mg:n kerta-annos injektiona lihakseen tai hitaana laskimonsisäisenä injektiona.

Pediatriset potilaat:
Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu (PONV) vähintään 1 kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn yleiskirurgiassa: Lapsipotilailla, jotka on leikattu yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon (ei alle 30 sekunnin pituisena) 0,1 mg/kg:n kerta-annoksena joko ennen anestesian induktiota, sen aikana tai sen jälkeen. Maksimiannos on 4 mg.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon leikkaustoimenpiteen jälkeen lapsipotilailla, jotka on leikattu yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon (ei alle 30 sekunnin pituisena) 0,1 mg/kg:n kerta-annoksena. Maksimiannos on 4 mg.

Ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun (PONV) hoidossa alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole tietoa.

Erityispotilasryhmät (kaikissa käyttöaiheissa)

Iäkkäät:
Kokemukset ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa vanhuksilla ovat vähäiset, mutta solunsalpaajahoitoa saavat yli 65-vuotiaat potilaat sietävät ondansetronia hyvin.

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:
Päivittäistä annostusta, annosväliä tai antotapaa ei tarvitse muuttaa.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt:

Ondansetronin puhdistuma on merkitsevästi pienentynyt ja puoliintumisaika seerumissa merkitsevästi pitkittynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla kokonaisvuorokausiannoksen ei pidä ylittää 8 mg:aa.

Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiinimetabolia:
Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla henkilöillä, joilla sparteiinin ja debrisokiinin metabolia on hidastunut. Näin ollen lääkkeen toistuva anto ei altista näitä potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista, joten päivittäisen annoksen tai annosvälin muuttaminen ei ole tarpeen.

Antotapa

Injektiona laskimoon tai lihakseen tai laimentamisen jälkeen infuusiona laskimoon.

Laimennusohjeet ennen antoa, ks. kohta 6.6.

Kun ondansetronia aiotaan määrätä ennaltaehkäisevästi solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttamaan viivästyneeseen pahoinvointiin ja oksenteluun aikuisilla, nuorilla tai lapsilla, on vallitsevaa käytäntöä ja asianmukaisia ohjeita noudatettava.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys ondansetronille tai muille selektiivisille 5HT3-reseptoriantagonisteille (esim. granisetroni, dolasetroni) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktioita on raportoitu potilailla, joilla on esiintynyt yliherkkyyttä muille selektiivisille 5-HT_3-reseptoriantagonisteille.

Hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset tulee hoitaa oireenmukaisesti ja kliinikkojen tulee kiinnittää erityistä huomiota niihin yliherkkyysreaktioiden esiasteina.

Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.1). Lisäksi markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa on raportoitu kääntyvien kärkien takykardiatapauksia ondansetronia käyttävillä potilailla. Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT-aika – oireyhtymä. Ondansetronia tulee antaa varoen potilaille, joilla esiintyy tai joille voi kehittyä QTc-ajan pidentymistä mukaan lukien potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia sekä potilaat, jotka käyttävät muita QT-ajan pidentymistä aiheuttavia tai elektrolyyttitasapainoa muuttavia lääkeaineita.

Sydänlihaksen iskemiaa on ilmoitettu ondansetronihoitoa saaneilla potilailla, pääasiassa laskimoon annon yhteydessä. Potilaita on seurattava ondansetronin annon aikana ja sen jälkeen sydänlihaksen iskemian oireiden varalta. Jos sydänlihaksen iskemia kehittyy ondansetroni-injektion jälkeen, hoitotoimenpiteet saattavat olla tarpeen (ks. kohta 4.8).

Hypokalemia ja hypomagnesemia on hoidettava ennen ondansetronin käyttöä.

Markkinoille tulon jälkeen on saatu ilmoituksia, joissa potilailla on esiintynyt serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston häiriöitä ja neuromuskulaarisia poikkeavuuksia) ondansetronin ja muiden serotoninergisten lääkkeiden (mm. serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI)) samanaikaisen käytön

jälkeen. Jos samanaikainen hoito ondansetronilla ja muilla serotoninergisillä lääkkeillä on kliinisesti aiheellista, potilaista on seurattava asianmukaisesti.

Koska ondansetronin tiedetään hidastavan suolensisällön kulkua paksusuolessa, on subakuutin suolitukoksen merkkejä osoittavia potilaita tarkkailtava ondansetronin annon jälkeen.

Potilailla, joille tehdään risaleikkaus, pahoinvoinnin ja oksentelun ennaltaehkäisy ondansetronilla saattaa peittää piilevän verenvuodon. Siksi potilaita on seurattava tarkoin ondansetronin annon jälkeen.

Pediatriset potilaat:
Ondansetronia yhdessä maksalle toksisten solunsalpaajien kanssa saavaa pediatrisia potilaita tulee tarkkailla huolellisesti maksan vajaatoiminnan varalta.

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu (CINV): Kun annos lasketaan mg/kg:n mukaan ja annostus on kolme annosta neljän tunnin välein, kokonaisvuorokausiannos on suurempi kuin jos annetaan yksi 5 mg/m^2:n kerta-annos ja sen jälkeen yksi annos suun kautta. Näiden kahden eri annostelutavan välistä tehoa ei ole vertailtu kliinisissä tutkimuksissa. Ristikkäistutkimuksena tehdyssä vertailussa annostelutapojen tehossa ei havaittu eroja (ks. kohta 5.1)..

Apuaineet:
Tämä lääkevalmiste sisältää 3,60 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,18 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole näyttöä siitä, että ondansetroni indusoisi tai estäisi muiden sen kanssa yleisesti käytettyjen lääkeaineiden metaboliaa. Spesifisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei ondansetronilla ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, tramadolin, morfiinin, lidokaiinin, tiopentaalin eikä propofolin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu useiden maksan sytokromi P-450-entsyymien vaikutuksesta (CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2). Koska monet lääkeaineita metaboloivat entsyymit kykenevät metaboloimaan ondansetronia, entsyymin esto tai yhden entsyymin vaikutuksen heikentyminen (esim. geneettinen CYP2D6-puutos) kompensoituu yleensä muilla entsyymeillä, jolloin ondansetronin kokonaispuhdistuma ja tarvittava annos eivät muutu merkitsevästi.

Varovaisuutta tulee noudattaa, kun ondansetronia annetaan samanaikaisesti lääkkeiden kanssa, jotka pidentävät QT-aikaa ja / tai aiheuttavat poikkeamia elektrolyyttitasapainossa (katso kohta 4.4).

Ondansetronin käyttö QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa saattaa pidentää QT-aikaa entisestään. Ondansetronin samanaikainen käyttö sydäntoksisten lääkkeiden (esim. antrasykliinit kuten doksorubisiini, daunorubisiini tai trastutsumabi), antibioottien (kuten erytromysiini), sienilääkkeiden (kuten ketokonatsoli), rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaroni) tai beetasalpaajien (kuten atenololi tai timololi) kanssa saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä (ks. kohta 4.4).

Serotonergiset lääkkeet (mm. SSRI- ja SNRI-lääkkeet): Markkinoille tulon jälkeen on saatu ilmoituksia, joissa potilailla on esiintynyt serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston häiriöitä ja neuromuskulaarisia poikkeavuuksia) ondansetronin ja muiden serotoninergisten lääkkeiden (mm. SSRI- ja SNRI-lääkkeiden) samanaikaisen käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Apomorfiini: Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikea-asteista hypotensiota ja tajunnan menetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

Fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini: Potilailla, joita on hoidettu potenteilla CYP3A4 -indusoijilla (esim. fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini), on ondansetronin puhdistuma oraalisessa annostuksessa lisääntynyt ja ondansetronin pitoisuus veressä laskenut.

Tramadoli:
Suppeat tutkimukset ovat osoittaneet, että ondansetroni voi heikentää tramadolin analgeettista vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi
Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, 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 pidä käyttää ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

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

Hedelmällisyys
Ondansetronin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ondansetronilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.
Psykomotoristen testien perusteella ondansetroni ei heikennä suorituskykyä eikä aiheuta sedaatiota. Ondansetronin farmakologian perusteella ei ole odotettavissa, että ondansetroni vaikuttaa haitallisesti näiden toimintojen suorittamiseen.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, <1/10), melko harvinainen (≥ 1/1000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Hyvin yleisiä, yleisiä ja melko harvinaisia tapahtumia koskevat tiedot on saatu pääasiassa kliinisistä tutkimuksista. Esiintymistiheys plaseboryhmässä on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset tapahtumat on yleensä saatu markkinoille tulon jälkeisen spontaanin haittavaikutusraportoinnin perusteella.

Seuraavat esiintymistiheydet on arvioitu ondansetronin suositelluilla vakioannoksilla.
Haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla todettuun.

Immuunijärjestelmä
Harvinainen: Välittömät yliherkkyysreaktiot, joskus vaikeat, mukaan lukien anafylaksia.

Hermosto
Hyvin yleinen: Päänsärky.
Melko harvinainen: Kouristukset, liikehäiriöt (mukaan lukien ekstrapyramidaalireaktiot, esim. dystoniset reaktiot, okulogyyrinen kriisi ja dyskinesia)[1]
Harvinainen: Huimaus pääasiassa nopean i.v.-annon yhteydessä.

Silmät
Harvinainen: Ohimeneviä näköhäiriöitä (esim. näön hämärtyminen) pääasiassa i.v. -annon aikana.
Hyvin harvinainen: Ohimenevä sokeus pääasiallisesti laskimonsisäisen annostelun aikana[2].

Sydän
Melko harvinainen: Rytmihäiriöt, rintakipu, johon voi liittyä ST-välin laskua, bradykardia
Harvinainen: QTc-ajan pidentymistä (mukaan lukien kääntyvien kärkien takykardiaa)
Tuntematon: Sydänlihaksen iskemia (ks. kohta 4.4).

Verisuonisto
Yleinen: Lämmön tunne tai punoitus.
Melko harvinainen: Hypotensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina
Melko harvinainen: Hikka.

Ruoansulatuselimistö
Yleinen: Ummetus.

Maksa ja sappi
Melko harvinainen: Oireetonta maksa-arvojen nousua on todettu maksan toimintakokeissa[3].

Iho ja ihonalainen kudos
Hyvin harvinainen: Toksinen ihottuma, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat
Yleinen: Paikalliset i.v.-injektiopaikan reaktiot.

1. Todettu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.
2. Suurin osa ilmoitetuista näön menetyksistä palautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet sisplatiinia sisältäviä kemoterapia-aineita. Jotkut näistä ohimenevistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.
3. Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen
On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit
Ondansetronin yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Useimmiten oireet olivat samankaltaisia kuin ne, joita oli jo raportoitu suositusannoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Raportoituja oireita olivat näköhäiriöt, vaikea ummetus, hypotensio ja vasovagaalikohtaus, johon liittyi ohimenevä toisen asteen AV-katkos.

Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti. EKG-seurantaa suositellaan yliannostustapauksissa.

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

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

Jatkohoito sovitetaan kliinisen tilan mukaan tai Myrkytystietokeskuksen antamien ohjeiden mukaan.

Ondansetronin yliannostuksen hoitoon ei suositella ipekakuanaa, koska vastetta ei todennäköisesti saavuteta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen vuoksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Oksennus- ja pahoinvointilääkkeet, serotoniiniantagonistit, ATC-koodi: A04AA01

Vaikutusmekanismi

Ondansetroni on voimakas ja erittäin selektiivinen 5-HT_3-reseptoriantagonisti. Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa.
Kemoterapia-aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-HT:n vapautumista ohutsuolessa, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosäikeitä 5-HT_3-reseptorien välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen.

Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-HT:n vapautumista area postremassa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla, ja tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin välityksellä. Ondansetronin vaikutus solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa perustuu todennäköisesti 5-HT_3-reseptoriantagonismille sekä perifeerisen että keskushermoston neuroneissa.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun vaikutusmekanismeja ei tunneta, mutta niillä saattaa olla yhteisiä ratoja solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa.

Ondansetronin roolia opiaattien aiheuttamassa oksentelussa ei ole selvitetty.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuutta.

QT-ajan pidentyminen

Ondansetronin vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja positiivisesti kontrolloidussa (moksifloksasiini) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 58 terveellä aikuisella miehellä ja naisella.

Ondansetroniannokset olivat 8 mg ja 32 mg, jotka annettiin 15 minuuttia kestävänä laskimoinfuusiona. Suurimmalla käytetyllä annoksella, 32 mg:lla, suurin keskimääräinen QTcF-ajan muutos verrattuna lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 ms (90 %:n luottamusvälin yläraja 21,5 ms). Pienimmällä käytetyllä annoksella, 8 mg:lla, suurin keskimääräinen QTcF-ajan muutos verrattuna lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 5,8 ms (90 %:n luottamusvälin yläraja 7,8 ms).

Tässä tutkimuksessa ei mitattu yli 480 ms:n QTcF-aikoja eikä yli 60 ms:n QTcF-ajan pidentymistä. EKG:ssä ei havaittu merkitseviä PR- tai QRS-välien muutoksia.

Pediatrinen väestö

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu (CINV)
Ondansetronin tehoa syövän kemoterapian aiheuttaman oksentelun ja pahoinvoinnin hallinnassa arvioitiin kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa tutkimuksessa 415 potilaalla iältään 1–18 vuotta (S3AB3006). Kemoterapiapäivinä potilaat saivat joko ondansetronia 5 mg/m^2 laskimoon + 4 mg ondansetronia suun kautta 8–12 tunnin kuluttua, tai ondansetronia 0,45 mg/kg laskimoon + lumelääkettä suun kautta 8–12 tunnin kuluttua. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kaksi kertaa vuorokaudessa kolmen vuorokauden ajan. Oksentelu saatiin täysin hallintaan päivänä, jolloin solusalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan 49 %:lla potilaista (5 mg/m^2 laskimoon ja 4 mg ondansetronia suun kautta) ja 41 %:lla potilaista (0,45 mg/kg laskimoon ja lumelääke suun kautta). Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyydessä tai luonteessa ei ollut eroja kahden hoitoryhmän välillä.

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (S3AB4003) 438 potilaalla, joiden ikä oli 1–17 vuotta, oksentelua ei esiintynyt päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan:

- 73 %:lla potilaista, jotka saivat 5 mg/m^2 ondansetronia laskimoon ja 2–4 mg deksametasonia suun kautta
- 71 %:lla potilaista, jotka saivat solunsalpaajahoitopäivinä suun kautta 8 mg ondansetronia (siirappina) ja 2–4 mg deksametasonia.

Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kaksi kertaa vuorokaudessa kahden vuorokauden ajan. Haittavaikutusten kokonaisesiintyvyydessä tai luonteessa ei ollut eroja kahden hoitoryhmän välillä.

Ondansetronin tehoa tutkittiin 75 lapsella iältään 6–48 kuukautta avoimessa, ei-vertailevassa, yhden hoitohaaran tutkimuksessa (S3A40320). Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n annosta ondansetronia laskimoon, annettuna 30 minuuttia ennen solunsalpaajahoidon aloittamista ja sen jälkeen 4 ja 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Oksentelu saatiin täysin hallintaan 56 %:lla potilaista.

Toisessa avoimessa, ei-vertailevassa, yksihaaraisessa 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 n = 28). Oksentelu saatiin kokonaan hallintaan 42 %:lla potilaista.

<u>Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy (PONV)</u>

Ondansetronin kerta-annoksen tehoa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 670 lapsella iältään 1–24 kuukautta (hedelmöityksen jälkeinen ikä ≥ 44 viikkoa, paino ≥ 3 kg). Tutkimukseen otetuille potilaille oli tarkoitus tehdä elektiivinen 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, joille tuli ainakin yksin pahoinvointikohtaus 24 tunnin seuranta-ajan kuluessa (ITT), oli suurempi lumelääkettä saaneilla potilailla verrattuna ondansetronia saaneisiin potilaisiin (28 % vs. 11 % p <0,0001).

Neljä kaksoissokkoutettua lumekontrolloitua tutkimusta on suoritettu käsittäen 1 469 yleisanestesiassa olevaa (2–12-vuotiasta) mies- ja naispuolista potilasta. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko odansetronin laskimonsisäisiä kerta-annoksia (0,1 mg/kg pediatrisille potilaille, joiden paino oli 40 kg tai vähemmän, 4 mg pediatrisille potilaille, joiden paino oli yli 40 kg; potilaiden lukumäärä = 735)) tai lumetta (potilaiden lukumäärä = 734). Tutkimuslääkettä annettiin vähintään 30 sekunnin ajan, välittömästi ennen anestesian induktiota tai sen jälkeen. Ondansetroni oli merkitsevästi tehokkaampi kuin lumelääke pahoinvoinnin ja oksentelun estossa. Yhteenveto näistä tutkimuksista on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3 Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito pediatrisilla potilailla - hoitovaste 24 tunnin kuluessa

Tutkimus	Päätetapahtuma	Ondansetroni %	Lume %	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 oksentelukohtauksia, lisälääkitystä tai lääkityksen lopettamista

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Oraalisen annostelun jälkeen ondansetroni imeytyy passiivisesti ja täydellisesti ruoansulatuskanavasta ja sillä on ensikierron metabolia. Huippupitoisuudet plasmassa (n. 30 ng/ml) saavutetaan n. 1,5 tuntia 8 mg:n annoksen jälkeen. Yli 8 mg:n annoksilla ondansetronin systeeminen altistuminen kasvaa annoksen myötä enemmän kuin suhteellisesti, mikä saattaa näkyä hieman alentuneena ensikierron metaboliana suuremmilla oraalisilla annoksilla.

Keskimääräinen biologinen hyötyosuus terveillä miespuolisilla koehenkilöillä on noin 55–60 % 8 mg:n tabletin kerta-annoksen jälkeen.

Oraalisen annostelun jälkeen ruoka lisää hieman hyötyosuutta, mutta antasidit eivät vaikuta siihen.

Laskimonsisäisenä infuusiona annettuna ondansetronin (4 mg) huippupitoisuudet plasmassa (n. 65 ng/ml) saavutetaan viiden minuutin annon jälkeen. Lihakseen annetun ondansetronin huippupitoisuudet plasmassa (n. 25 ng/ml) saavutetaan 10 minuutin kuluttua injektion antamisesta.

Jakautuminen

Ondansetronin jakautuminen sekä suun kautta että lihakseen tai suoneen tapahtuneen annostelun jälkeen on samanlaista. Terminaalinen puoliintumisaika on n. 3 tuntia ja vakaan tilan jakautumistilavuus n. 140 l. Sekä lihakseen että laskimoon annon jälkeen saavutetaan ekvivalentit ondansetronin systeemiset altistukset.

Ondansetroni ei sitoudu voimakkaasti proteiineihin (70–76 %).

Eliminoituminen

Ondansetroni poistuu verenkierrosta pääasiassa metaboloitumalla maksassa usean entsymaattisen reitin kautta. Alle 5 % imeytyneestä annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. CYP2D6-entsyymin (debrisokiinipolymorfismi) puuttuminen ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan.

Ondansetronin farmakokineettiset ominaisuudet pysyvät muuttumattomina toistuvassa annossa.

Erityispotilasryhmät

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 imeväistensuuremmalla kehon prosentuaalisella vesimäärällä ja ondansetronin tapaisen vesiliukoisen lääkkeen suuremmalla jakautumistilavuudella.

Tutkimuksessa, jossa oli 3–12-vuotiaita yleisanestesiassa leikattuja pediatrisia potilaita, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot olivat pienemmät verrattuna aikuisten arvoihin. Molemmat parametrit suurenivat lineaarisesti painon myötä ja lähestyivät 12 vuoden ikään mennessä nuorten aikuisten arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin painoon, nämä arvot olivat eri ikäryhmissä samanlaiset. Painoon perustuva annostus kompensoi ikään liittyvät muutokset ja normalisoi lapsipotilaiden systeemisen altistuksen tehokkaasti.

Populaatiofarmakokineettinen tutkimus tehtiin 428 potilaalle (syöpä- ja leikkauspotilaita ja terveitä vapaaehtoisia) iältään 1 kk–44 vuotta ondansetronin laskimonsisäisen annostelun jälkeen. Tämän annostuksen perusteella odansetronilla saavutettu systeeminen altistuminen (AUC) suun kautta tai laskimonsisäisen annostelun jälkeen lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla saavutettuun, lukuun ottamatta 1–4 kk:n ikäisiä imeväisiä. Määrä riippui iästä ja se oli pienempi aikuisilla kuin imeväisillä ja lapsilla. Puhdistuma oli riippuvainen painosta, mutta ei iästä, lukuun ottamatta 1–4 kk:n ikäisiä imeväisiä. On vaikea tehdä johtopäätöstä siitä, liittyikö 1–4 kk:n ikäisiin imeväisiin ylimääräistä puhdistuman vähenemistä vai oliko epäjohdonmukainen vaihtelu tässä ikäryhmässä tutkittujen potilaiden vähäisen lukumäärän ansiota. Koska alle 6 kk:n ikäiset potilaat saavat vain yhden annoksen postoperatiiviseen pahoinvointiin ja oksenteluun, vähentynyt puhdistuma ei todennäköisesti ole kliinisesti merkitsevä.

Iäkkäät
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 altistusvasteeseen 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 annostusohjeet koskien ondansetronin laskimonsisäistä annostelua (ks. kohta 4.2).

Sukupuoli

Sukupuolten välisiä eroja on todettu ondansetronin farmakokinetiikassa. Suun kautta annettuna ondansetroni imeytyy nopeammin ja suuremmassa määrin naisilla. Naisilla systeeminen puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat pienemmät (painoon suhteutettuna).

Munuaisten vajaatoiminta
Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinin puhdistuma 15–60 ml/min) on sekä systeeminen puhdistuma että jakautumisvolyymi pienentynyt laskimoon annostellun ondansetronin jälkeen, joka aiheuttaa vähäistä mutta kliinisesti merkityksetöntä eliminaation puoliintumisajan pidentymistä (5,4 h). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, säännöllistä hemodialyysiä tarvitsevilla potilailla tehdyssä tutkimuksessa (tutkittiin dialyysien välillä) osoitettiin ondansetronin farmakokinetiikan olevan pääasiallisesti muuttumaton laskimonsisäisen annostelun jälkeen.

Maksan vajaatoiminta
Oraalisen, laskimoon tai lihakseen tapahtuneen annon jälkeen potilailla, joiden maksan toiminta on vaikeasti heikentynyt, ondansetronin systeeminen puhdistuma on huomattavasti pienentynyt ja eliminaation puoliintumisajat pidentyneet (15–32 tuntia) ja oraalinen hyötyosuus on lähes 100 % heikentyneen presysteemisen aineenvaihdunnan johdosta. Ondansetronin farmakokinetiikkaa peräpuikon annon jälkeen ei ole arvioitu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Ondansetroni ja sen metaboliitit akkumuloituivat rotan maitoon, maito/plasma suhteen ollessa 5,2:1. Kloonatuilla humaaneilla sydämen ionikanavilla tehdyssä kokeessa osoitettiin, että ondansetroni voi vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla HERG-kaliumkanavat.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti
Natriumsitraatti
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Väkevä suolahappo (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6..

6.3 Kestoaika

3 vuotta

<u>Injektioneste</u>
Lääkevalmiste tulee ensimmäisen avaamisen jälkeen käyttää välittömästi.

<u>Infuusioneste</u>

Kemiallinen ja fysikaalinen käytön aikainen säilyvyys on osoitettu 7 vuorokauden ajan 25 °C lämpötilassa ja 2–8 °C lämpötilassa käyttämällä kohdassa 6.6. mainittuja liuoksia.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8°C:ssa, mikäli laimentaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissa olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Lääkevalmiste on saatavissa kellertävissä ruiskuissa, joissa on asteikkomerkit valkoisella (asteikkomerkit 0,1 ml:n välein).

2 ml:
2,25 ml:n kellertävä (tyypin I lasia) esitäytetty ruisku, jossa on männän kuminen pysäytin (bromobutyyli) ja mäntä.

4 ml:
5,0 ml:n kellertävä (tyypin I lasia) esitäytetty ruisku, jossa on männän kuminen pysäytin (bromobutyyli) ja mäntä.

Pakkauskoot: 1 esitäytetty ruisku
5 esitäytettyä ruiskua
10 esitäytettyä ruiskua

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ondansetron Accordpharma -injektio-/infuusionesteen voi lisätä vain seuraaviin suositeltuihin infuusionesteisiin:

Natriumkloridi-infuusioneste laskimoon (0,9 % w/v)
Glukoosi-infuusioneste laskimoon (5 % w/v)
Mannitoli-infuusioneste laskimoon (10 % w/v)
Ringerin infuusioneste laskimoon
Kaliumkloridi (0,3 % w/v) ja 0,9-prosenttinen natriumkloridi-infuusioneste (9 mg/ml)
Kaliumkloridi (0,3 % w/v) ja glukoosi-infuusioneste laskimoon (5 %)

Ondansetron Accordpharma -injektio-/infuusionesteen säilyvyys laimentamisen jälkeen suositeltujen infuusionesteiden kanssa on osoitettu pitoisuuksilla 0,016 mg/ml ja 0,64 mg/ml.

Yhteensopivuustutkimukset on tehty käyttämällä polyvinyylikloridi-infuusiopusseja ja polyvinyylikloridista valmistettuja annosteluvälineitä, polyetyleenistä valmistettuja infuusiopusseja, tyypin I lasista valmistettuja pulloja. Ondansetron Accordpharma -injektio-/infuusionesteen laimennosten seuraavien injektionesteiden kanssa on osoitettu säilyvän käyttämällä polyvinyylikloridi-infuusiopusseja ja polyvinyylikloridista valmistettuja annosteluvälineitä, polyetyleenistä valmistettuja infuusiopusseja, tyypin I lasista valmistettuja pulloja: mannitoli 10 %, Ringerin injektioneste,

kaliumkloridi 0,3 % ja 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi, kaliumkloridi 0,3 % ja dekstroosi 5 %, 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi ja glukoosi 5 %.

Yhteensopivuus muiden lääkkeiden kanssa: Ondansetron Accordpharma -injektioneste voidaan antaa laskimonsisäisenä infuusiona käyttämällä 0,9-prosenttinen (9 mg/ml) natriumkloridi ja dekstroosi 5 % -injektionesteitä annoksella 1 mg/tunti, esim. infuusiopussista tai ruiskupumpusta. Seuraavia lääkkeitä voidaan antaa käyttämällä Ondansetron Accordpharma -injektionesteen siirtolaitteen Y-kohtaa ondansetronipitoisuuksien ollessa 16–160 mikrogrammaa/ml (esim. 8 mg/500 ml ja 8 mg/50 ml);

Sisplatiini: Suurin pitoisuus 0,48 mg/ml (esim. 240 mg 500 ml:ssa) annosteltuna 1–8 tunnin kuluessa.

Karboplatiini: 0,18 mg/ml – 9,9 mg/ml:n pitoisuudet (esim. 90 mg 500 ml:ssa – 990 mg 100 ml:ssa) annosteltuna 10 minuutin - 1 tunnin kuluessa.

Etoposidi: 0,14 mg/ml - 0,25 mg/ml:n pitoisuudet (esim. 72 mg 500 ml:ssa – 250 mg 1 litrassa), annosteltuna 30 minuutin – 1 tunnin kuluessa.

Keftatsidiimi: 250 mg – 2000 mg:n annokset sekoitetaan injektionesteisiin käytettävään veteen valmistajan suositusten mukaisesti (esim. 2,5 ml 250 mg:aa keftatsidiimia ja 10 ml/2 grammaa keftatsidiimia) ja annetaan noin viiden minuutin kestoisena laskimonsisäisenä bolusinjektiona.

Syklofosfamidi: 100 mg–1 gramman annokset sekoitetaan injektionesteisiin käytettävään veteen, 5 ml/100 mg syklofosfamidia valmistajan suositusten mukaisesti ja annetaan laskimonsisäisenä bolusinjektiona noin viiden minuutin kestoisena injektiona.

Doksorubisiini: 10–100 mg:n annokset sekoitetaan injektionesteisiin käytettävään veteen, 5 ml/10 mg doksorubisiinia valmistajan suositusten mukaisesti ja annetaan laskimonsisäisenä bolusinjektiona noin viiden minuutin kestoisena injektiona.

Deksametasoni: 20 mg deksametasoninatriumfosfaattia voidaan annostella hitaana laskimonsisäisenä 2–5 minuutin kestoisena injektiona siirtolaitteen Y-kohdan kautta, jolloin annettava määrä on 8 tai 16 mg ondansetronia laimennettuna 50–100 ml:aan yhteensopivaa infuusionestettä noin 15 minuutin kuluessa. Deksametasoninatriumfosfaatin ja ondansetronin välinen yhteensopivuus on osoitettu, joka tukee näiden lääkkeiden antoa samojen annosteluvälineiden kautta, jolloin aikaansaadut pitoisuudet ovat luokkaa deksametasoninatriumfosfaatin kohdalla 32 mikrogrammaa–2,5 mg/ml ja ondansetronin kohdalla 8 mikrogrammaa–0,75 mg/ml.

Liuos tulee tarkistaa visuaalisesti ennen käyttöä (myös laimentamisen jälkeen). Vain kirkkaita liuoksia, joissa käytännöllisesti katsoen ei ole lainkaan hiukkasia, tulee käyttää.

Laimennetut liuokset on säilytettävä valolta suojattuna.

Käyttämätön tuote tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36729 (4 mg) 36875 (8 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.06.2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Accordpharma 4 mg injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta
Ondansetron Accordpharma 8 mg injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta innehåller 2 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Varje förfylld spruta med 2 ml innehåller 4 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).
Varje förfylld spruta med 4 ml innehåller 8 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hjälpämne med känd effekt: En ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta innehåller 3,60 mg natrium som natriumcitrat, natriumklorid och natriumhydroxid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar, färglös lösning fri från synliga partiklar.

pH: 3,30 till 4,00

Osmolalitet: 270 mOsm/kg till 330 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:
Behandling av illamående och kräkningar inducerade av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling.
Prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrisk population:
Behandling av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 6 månader.
Inga studier har utförts om användningen av oralt administrerat ondansetron vid prevention och behandling av PONV. För prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad rekommenderas intravenös injektion.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Illamående och kräkningar inducerat av kemoterapi och strålbehandling (CINV och RINV)

Vuxna:

Den emetogena potentialen av cancerbehandling varierar beroende på de doser och kombinationer av kemoterapier och strålbehandlingar som används. Val av doseringsregim ska baseras på kräkningarnas svårighetsgrad.

Administreringsvägen och ondansetrondosen ska vara flexibel i intervallet 8–32 mg per dag och väljas enligt nedan.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling:

Följande doseringsregim rekommenderas under första 24 timmarna med kemoterapi eller strålbehandling:

- en engångsdos på 8 mg som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller som en intramuskulär injektion, omedelbart före kemoterapi eller strålbehandling, följt av 8 mg oralt var 12:e timme.

Högemetogen kemoterapi:

Till patienter som får högemetogen kemoterapi, t.ex. högdos cisplatin, kan ondansetron antingen administreras oralt, rektalt, intravenöst eller intramuskulärt. Ondansetron har visat sig vara lika effektivt vid följande dosscheman under de första 24 timmarna med kemoterapi:

- En engångsdos på 8 mg som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller som en intramuskulär injektion omedelbart före kemoterapi.
- En dos på 8 mg som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller som en intramuskulär injektion omedelbart före kemoterapi, följt av två ytterligare intravenösa injektioner (under minst 30 sekunder) eller intramuskulära doser på 8 mg med fyra timmars mellanrum, eller som en kontinuerlig infusion av 1 mg/timme under upp till 24 timmar.
- En maximal initial intravenös dos på 16 mg spädd i 50-100 ml fysiologisk koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) som infunderas under minst 15 minuter omedelbart före kemoterapi. Den initiala dosen ondansetron kan följas av ytterligare två intravenöser doser på 8 mg (under minst 30 sekunder) eller intramuskulära doser med fyra timmars mellanrum.
- En engångsdos över 16 mg får inte ges på grund av risk för dosberoende ökning av QT-förlängning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Valet av dosregim ska bestämmas av hur svår behandlingens emetogena effekt är. Effekten av ondansetron vid högemetogen kemoterapi kan förstärkas av tillägg av en intravenös engångsdos på 20 mg dexametasonnatriumfosfat administrerat före kemoterapi.

Pediatrisk population:

CINV (illamående och kräkningar i samband med kemoterapi) hos barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar

Dosen vid CINV kan beräknas baserat på kroppsyta (BSA) eller vikt – se nedan. Viktbaserad dosering leder till högre totala dygnsdoser jämfört med BSA-baserad dosering – se avsnitt 4.4 och 5.1.

Ondansetron ska spädas i 50 mg/ml (5 %) glukos eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas intravenöst under minst 15 minuter.

Det saknas data från kontrollerade kliniska studier om användningen av ondansetron för prevention av fördröjd eller långvarig CINV. Det saknas data från kontrollerade kliniska studier om användningen avondansetron för strålbehandlingsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

Dosering baserad på kroppsyta (BSA):
Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos på 5 mg/m^2.
Den intravenösa engångsdosen får inte överskrida 8 mg.
Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (tabell 1).
Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 1: BSA-baserad dosering för kemoterapi – barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar

BSA	Dag 1[a,b]	Dag 2-6[b]
< 0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 2 mg oral lösning efter 12 timmar	2 mg oral lösning var 12:e timme
≥ 0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 4 mg oral lösning efter 12 timmar	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

[a] Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg.
[b] Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.
Observera! Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.

Dosering efter kroppsvikt:
Viktbaserad dosering leder till högre totala dygnsdoser jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa engångsdosen får inte överskrida 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars mellanrum. Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och fortsätta i upp till 5 dagar. (Tabell 2).

Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 2: Viktbaserad dosering för kemoterapi – barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1[a,b]	Dag 2-6[b]
≤ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme	2 mg oral lösning var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

[a] Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg.
[b] Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.
Observera! Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.
[c] En dos på 2 mg kan inte uppnås med tabletterna med styrkan 4 mg eftersom de inte kan delas i två lika stora doser.

Särskilda populationer (alla indikationer)

Äldre:
Hos patienter i åldern 65 till 74 år kan doseringsschemat för vuxna följas. Alla intravenösa doser ska spädas i 50-100 ml fysiologisk koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under 15 minuter.

Hos patienter som är 75 år och äldre ska den initiala intravenösa dosen av ondansetron inte överstiga 8 mg. Alla intravenösa doser ska spädas i 50-100 ml fysiologisk koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under 15 minuter.
Den initiala dosen på 8 mg kan följas upp med ytterligare två intravenösa doser på 8 mg som infunderas under 15 minuter och med minst 4 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

Ondansetron tolereras väl hos patienter över 65 års ålder utan att dosen, doseringsfrekvensen eller administreringsvägen behöver ändras.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV):

Vuxna:
Ondansetron Accordpharma kan ges som en engångsdos på 4 mg administrerat som en intramuskulär eller långsam intravenös injektion vid induktion av anestesi eller som en engångsdos på 16 mg oralt en timme före anestesi.

För behandling av fastställd PONV: En engångsdos på 4 mg administrerat som en intramuskulär eller långsam intravenös injektion rekommenderas.

Pediatrisk population – PONV hos barn i åldern ≥ 1 månad och ungdomar
För prevention av PONV vid allmänkirurgi: hos pediatriska patienter som genomgår kirurgi under generell anestesi kan en engångsdos av ondansetron administreras som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) vid en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.

För behandling av PONV efter kirurgi: hos pediatriska patienter som genomgår kirurgi under generell anestesi kan en engångsdos av ondansetron administreras som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) vid en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

Det saknas data om användning av ondansetron vid behandling av PONV hos barn under 2 års ålder.

Särskilda populationer (alla indikationer)

Äldre:
Det finns begränsad erfarenhet av ondansetron för prevention och behandling av PONV hos äldre men ondansetron tolereras väl hos patienter över 65 år som får kemoterapi.

Patienter med nedsatt njurfunktion:
Ingen justering av daglig dosering, doseringsfrekvens eller administreringssätt är nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion:
Clearance av ondansetron är signifikant nedsatt och halveringstiden i serum signifikant förlängd hos patienter med måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion. Hos sådana patienter bör en total daglig dos på 8 mg inte överskridas.

Patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism:
Elimineringshalveringstiden för ondansetron är inte förändrad hos patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism. Upprepad dosering ger därför inte högre exponering hos denna grupp

än hos den allmänna populationen. Ingen ändring av daglig dosering eller doseringsfrekvens är nödvändig.

Administreringssätt

För intravenös injektion eller intramuskulär injektion eller intravenös infusion efter spädning.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Förskrivare som avser att använda ondansetron för prevention av fördröjt illamående och kräkningar som associeras med kemoterapi eller strålbehandling hos vuxna, ungdomar eller barn ska beakta aktuell praxis och tillämpliga riktlinjer.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ondansetron eller andra selektiva $5HT_3$-receptorantagonister (t.ex. granisetron, dolasetron) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har förekommit hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva $5HT_3$-receptorantagonister.

Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma dessa som förstadium till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron leder till en dosberoende förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5.1). Efter godkännande för försäljning har dessutom fall av torsade de pointes rapporterats hos patienter som har använt ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör administreras med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla QTc-förlängning, inklusive till patienter med elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Fall av myokardischemi har rapporterats hos patienter som behandlats med ondansetron, framför allt under intravenös administrering. Patienterna ska övervakas under och efter administrering av ondansetron med avseende på symtom på myokardischemi. Vid utveckling av myokardischemi efter ondansetroninjektion kan medicinsk behandling vara nödvändig (se avsnitt 4.8).

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetron administreras.

Det finns rapporter efter godkännande för försäljning som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare [SSRI-preparat] och serotonin- och noradrenalin återupptagshämmare [SNRI-preparat]). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga medel är kliniskt motiverat rekommenderas lämplig observation av patienten.

Eftersom ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör patienter med tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering.

Hos patienter med adenotonsillär kirurgi kan prevention av illamående och kräkningar med ondansetron maskera dold blödning. Således ska dessa patienter övervakas noggrant efter administrering av ondansetron.

Pediatrisk population:
Pediatriska patienter som får ondansetron samtidigt med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant för nedsatt leverfunktion.

Kemoterapiinducerat illamående eller kräkningar: När dosen beräknas baserat på mg/kg och tre doser ges med 4 timmars mellanrum kommer den totala dygnsdosen att bli högre än om en engångsdos på 5 mg/m^2 ges följt av en oral dos. Någon jämförelse av effekten mellan dessa två doseringsregimer har inte undersökts i kliniska studier. En jämförande cross-over-studie tyder på likartad effekt för båda regimerna (se avsnitt 5.1).

Hjälpämnen:
Detta läkemedel innehåller 3,60 mg natrium per ml, motsvarade 0,18 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga belägg för att ondansetron vare sig inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel som vanligtvis administreras samtidigt. Specifika studier har visat att det inte finns några interaktioner när ondansetron administreras samtidig med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P 450-enzymer: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. På grund av att många enzym kan metabolisera ondansetron kompenseras enzymhämning eller minskad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetisk CYP2D6-brist) normalt av andra enzym och förändring av total clearance av ondansetron eller behov av dosjustering förväntas vara liten.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4.).

Användning av ondansetron samtidigt med QT-förlängande läkemedel kan leda till ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron och kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner som doxorubicin, daunorubicin eller trastuzimab), antibiotika (t.ex. erytromycin), svampmedel (t.ex. ketokonazol), antiarytmika (t.ex. amiodaron) och betablockerare (t.ex. atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI- och SNRI-preparat): Efter godkännande för försäljning har det förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonergt syndrom (som omfattar förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI- och SNRI-preparat) (se avsnitt 4.4).

Apomorfin: Samtidig användning av apomorfinhydroklorid är kontraindicerad baserat på rapporter om kraftig hypotoni och medvetslöshet när ondansetron administrerades tillsammans med apomorfinhydroklorid.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin: Hos patienter som behandlas med potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oralt clearance för ondansetron och blodkoncentrationerna av ondansetron minskade.

Tramadol: Data från mindre studier indikerar att ondansetron kan minska den analgetiska effekten av tramadol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga att använda preventivmedel.

Graviditet
Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka läpp- och/eller gomspalt vid administrering under graviditetens första trimester.

I en kohortstudie omfattande 1,8 miljoner graviditeter förknippades användning av ondansetron under den första trimestern med en ökad risk för läpp- och/eller gomspalt (3 ytterligare fall per 10 000 behandlade kvinnor; justerad relativ risk, 1,24, (95 % CI 1,03–1,48)).

Tillgängliga epidemiologiska studierna visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet.

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning
Tester har visat att ondansetron passerar över i mjölk hos lakterande djur. Därför bör kvinnor som behandlas med ondansetron inte amma sina barn.

Fertilitet
Det finns ingen information om effekterna av ondansetron på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ondansetron har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Psykomotoriska tester har visat att ondansetron inte påverkar prestanda eller orsakar sedering. Inga negativa effekter på sådana aktiviteter förväntas utifrån ondansetrons farmakologi.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000), mycket sällsynta (< 1/10 000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar fastställdes generellt från kliniska studiedata. Förekomsten vid placebo har beaktats. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar fastställdes generellt från spontana data efter godkännande för försäljning.

Följande frekvenser är beräknade vid rekommenderade standarddoser för ondansetron. Biverkningsprofilerna hos barn och ungdomar var jämförbara med den som sågs hos vuxna.

Immunsystemet
Sällsynta: Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi.

Centrala och perifera nervsystemet
Mycket vanliga: Huvudvärk.
Mindre vanliga: Krampanfall, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi)[(1)].
Sällsynta: Yrsel huvudsakligen under snabb i.v. administrering.

Ögon
Sällsynta: Övergående synstörningar (t.ex. dimsyn) huvudsakligen under i.v. administrering.
Mycket sällsynta: Övergående blindhet, huvudsakligen under i.v. administrering[(2)].

Hjärtat
Mindre vanliga: Arytmier, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, bradykardi.

Sällsynta: QTc-förlängning (inklusive torsade de pointes).
Ingen känd frekvens: Myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Blodkärl
Vanliga: Värmekänsla eller rodnad.
Mindre vanliga: Hypotoni.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Mindre vanliga: Hicka.

Magtarmkanalen
Vanliga: Förstoppning.

Lever och gallvägar
Mindre vanliga: Asymtomatiskt förhöjda värden på leverfunktionstester [3].

Hud och subkutan vävnad
Mycket sällsynta: Toxiska hudutslag inklusive toxisk epidermal nekrolys.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanliga: Lokala i.v. reaktioner vid injektionsstället.

1. Observerade utan definitiva tecken på ihållande kliniska komplikationer.
2. Huvuddelen av fallen av blindhet som rapporterades försvann inom 20 minuter. De flesta patienter hade fått kemoterapeutiska medel, vilka inkluderade cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.
3. Dessa biverkningar observerades som vanliga hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdosering

Symtom och tecken
Det finns begränsad erfarenhet av överdosering av ondansetron. I de flesta fall liknade symtomen de som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderade doser (se avsnitt 4.8). Manifestationer som har rapporterats inkluderar synstörningar, svår förstoppning, hypotoni och en vasovagal episod med övergående AV-block II.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. Vid överdosering rekommenderas EKG-övervakning.

Pediatrisk population
Pediatriska fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats efter oavsiktlig oral överdosering av ondansetron (uppskattat intag som överstiger 4 mg/kg) hos spädbarn och barn i åldern 12 månader till 2 år.

Behandling
Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron och därför ska lämplig symtomatisk och understödjande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering.

Vidare behandling bör ske efter kliniskt behov eller enligt rekommendation från Giftinformationscentralen.

Användning av ipecacuana för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte eftersom ondansetrons antiemetiska effekt gör att sannolikheten att patienten svarar på behandlingen är liten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin ($5HT_3$)-receptorantagonister, ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism
Ondansetron är en potent, mycket selektiv $5HT_3$-receptorantagonist. Dess exakta verkningsmekanism vid kontrollen av illamående och kräkningar är inte känd.
Kemoterapeutiska medel och strålbehandling kan inducera frisättning av 5HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala afferenta nerver via $5HT_3$-receptorer. Ondansetron blockerar denna reflex.

Aktivering av vagala afferenta nerver kan också orsaka frisättning av 5HT i area postrema, lokaliserad på botten av fjärde ventrikeln, vilket kan vara en central mekanism till illamående. Ondansetrons effekt vid illamående inducerad av kemoterapi och strålbehandling beror sannolikt på $5HT_3$-receptorantagonism i neuron lokaliserade i både det perifera och centrala nervsystemet.

Ondansetrons verkningsmekanism vid postoperativt illamående och kräkningar är okänd men kan vara densamma som vid cytotoxiskt inducerad illamående och kräkning.

Ondansetrons roll vid opiatinducerad emes är ännu inte fastställd.

Farmakodynamisk effekt
Ondansetron förändrar inte plasmakoncentrationer av prolaktin.

QT-förlängning
Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossoverstudie med positiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska män och kvinnor. I studien administrerades ondansetron i doser om 8 mg och 32 mg som intravenös infusion under 15 minuter. Vid den högsta testade dosen på 32 mg, var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % KI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 19,6 (21,5) millisekunder. Vid den lägsta testade dosen på 8 mg var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % KI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) millisekunder. I studien registrerades inga QTcF-mätningar större än 480 msek och ingen QTcF-förlängning var större än 60 msek. Inga signifikanta förändringar sågs för uppmätta elektrokardiografisk RS- eller ORS-intervall.

Pediatrisk population
CINV
Effekten av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av cancerkemoterapi i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1 till 18 år

(S3AB3006). De dagar patienterna fick kemoterapi fick de antingen ondansetron 5 mg/m^2 intravenöst och ondansetron 4 mg oralt efter 8 till 12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst och placebo oralt efter 8 till 12 timmar. Efter kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral lösning två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig kontroll av kräkningarna på kemoterapins värsta dag uppnåddes till 49 % (5 mg/m^2 intravenöst och ondansetron 4 mg oralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst och placebo oralt). Det var ingen skillnad i den totala incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

En dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldern 1 till 17 år visade fullständig behandlingskontroll av kräkningar på kemoterapins värsta dag hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron administrerades intravenöst i en dos på 5 mg/m^2 tillsammans med 2-4 mg dexametason oralt.

- 71 % av patienterna när ondansetron administrerades som oral lösning vid en dos på 8 mg tillsammans med 2-4 mg dexametason oralt de dagar kemoterapi gavs.

Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral lösning två gånger dagligen i 2 dagar. Det var ingen skillnad i den totala incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron undersöktes hos 75 barn i åldern 6 till 48 månader i en öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3AB40320). Alla barn fick tre doser ondansetron 0,15 mg/kg intravenöst som administrerades 30 minuter före påbörjad kemoterapi och därefter 4 respektive 8 timmar efter den första dosen. Fullständig kontroll av kräkningar uppnåddes hos 56 % av patienterna.

En annan öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A239) undersökte effekten av en intravenös dos ondansetron på 0,15 mg/kg följt av två doser ondansetron på 4 mg för barn i åldern < 12 år och 8 mg för barn i åldern ≥ 12 år (totalt antal barn, n=28). Fullständig kontroll av kräkningar uppnåddes hos 42 % av patienterna.

PONV

Effekten av en engångsdos ondansetron för prevention vid postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie hos 670 barn i åldern 1 till 24 månader (ålder efter konception ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att genomgå elektiv kirurgi med generell anestesi och hade ASA-status ≤ III. En engångsdos ondansetron på 0,1 mg/kg administrerades inom fem minuter efter induktion av anestesi. Andelen patienter som fick minst en episod av kräkningar under utvärderingsperioden på 24 timmar (ITT) var större för de som stod på placebo jämfört med de som fick ondansetron (28 % mot 11 %, p <0,0001).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har utförts på 1469 manliga och kvinnliga patienter (i åldrarna 2 till 12 år) som fick generell anestesi. Patienterna randomiserades till antingen intravenösa engångsdoser av ondansetron (0,1 mg/kg för pediatriska patienter som vägde 40 kg eller mindre och 4 mg till barn som vägde mer än 40 kg, antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet administrerades under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter anestesiinduktion. Ondansetron var signifikant mer effektivt att förebygga illamående och kräkningar än placebo. Resultaten av dessa studier summeras i tabell 3.

Tabell 3. Prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn – Behandlingssvar under en 24-timmarsperiod.

Studie	Resultatmått	Ondansetron %	Placebo %	p-värde
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001

S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	inget illamående	64	51	0,004
S3GT11	inga kräkningar	60	47	0,004

CR = inga episoder med kräkning, ingen akut behandling och ingen som lämnade

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral tillförsel absorberas ondansetron passivt och fullständigt från mag-tarmkanalen och genomgår förstapassagemetabolism. Maximala plasmakoncentrationer på omkring 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timme efter intag av en dos på 8 mg. För doser över 8 mg ökar ondansetrons systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen, vilket kan tyda på en minskning i förstapassagemetabolism vid högre orala doser. Genomsnittlig biotillgänglighet hos friska manliga försökspersoner, efter oral administrering av en tablett på 8 mg, är cirka 55 % till 60 %.

Biotillgängligheten efter en oral dos är något förhöjd i samband med födointag men opåverkad av antacida.

En intravenös infusion av 4 mg ondansetron given under 5 minuter resulterar i maximala plasmakoncentrationer på cirka 65 ng/ml. Efter intramuskulär administrering av ondansetron uppnås maximala plasmakoncentrationer på cirka 25 ng/ml inom 10 minuter från injektionen.

Distribution

Dispositionen av ondansetron efter oral, intramuskulär (i.m.) och intravenös (i.v) dosering till vuxna är likartad en terminal halveringstid på cirka 3 timmar och steady-state distributionsvolym på cirka 140 liter. Motsvarande systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondansetron. Ondansetron är inte i hög grad bundet till protein (70-76 %).

Eliminering

Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst via hepatisk metabolism genom flera enzymatiska vägar. Mindre än 5 % av absorberad dos utsöndras i oförändrad form i urinen. Frånvaro av enzymet CYP2D6 (debrisoquinpolymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron.

De farmakokinetiska egenskaperna för ondansetron är oförändrade vid upprepad dosering.

Särskilda patientpopulationer
Barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år)
Hos pediatriska patienter i åldern 1 till 4 månader (n=19) som genomgått kirurgi, var viktnormaliserad clearance cirka 30 % lägre än hos patienter i åldern 5 till 24 månader (n=22) men jämförbar med patienterna i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden för patientpopulationen i åldern 1 till 4 månader rapporterades vara i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersintervallen 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar för patientpopulationen 1 till 4 månader kan delvis förklaras av att nyfödda och spädbarn har en högre andel vatten i kroppen samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron.

Hos pediatriska patienter i åldern 3 till 12 år som genomgår elektiv kirurgi med generell anestesi var de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolymen av ondansetron reducerade jämfört med värdena hos vuxna patienter. Båda parametrarna ökade linjärt med vikten, och från 12 års ålder närmade de sig värdena för unga vuxna. När värden för clearance och distributionsvolym normaliserades med avseende på kroppsvikt var värdena för dessa parametrar likvärdiga mellan de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektiv vid normalisering av systemisk exponering hos pediatriska patienter.

En populationsfarmakokinetisk analys gjordes på 428 personer (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Utifrån denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) för ondansetron efter oral eller intravenös dosering hos barn och ungdomar jämförbar med vuxna, med undantag för spädbarn i åldern 1 till 4 månader. Volym var relaterad till ålder och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt, men inte till ålder, med undantag för spädbarn i åldern 1 till 4 månader. Det är svårt att konkludera om det var en ytterligare minskning av clearance relaterad till spädbarn i åldern 1 till 4 månader eller bara naturliga variationer på grund av det låga antalet försökspersoner studerade i denna åldersgrupp. Eftersom patienter yngre än 6 månader bara kommer att få en engångsdos vid PONV, är en minskad clearance troligen inte kliniskt relevant.

Äldre
I tidiga fas I-studier på friska, frivilliga äldre observerades en liten åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron. Bred interindividuell variation resulterade emellertid i betydande överlappning av farmakokinetiska parametrar mellan unga (< 65 år) och äldre patienter (≥ 65 år) och inga generella skillnader i säkerhet och effekt mellan unga och äldre cancerpatienter inskrivna i kliniska prövningar av CINV observerades för att stödja en annan doseringsrekommendation för äldre.

Baserat på senare plasmakoncentrationer av ondansetron och exponering-respons-modellering är en större effekt på QTcF att förvänta hos patienter ≥ 75 år jämfört med unga vuxna. Specifik doseringsinformation finns för patienter över 65 år respektive 75 års ålder för i.v. dosering.

Kön
Könsskillnader sågs i dispositionen av ondansetron. Kvinnor uppvisade en större hastighet och grad av absorption efter en oral dos samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerad för vikt).

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) är både systemisk clearance och distributionsvolym nedsatt efter i.v. administrering av ondansetron, vilket resulterar i en lätt men, kliniskt obetydlig ökning av elimineringshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behövde regelbunden hemodialys (studerade mellan dialystillfällena) visade att ondansetrons farmakokinetik i huvudsak var oförändrad efter i.v. administrering.

Nedsatt leverfunktion
Efter oral, intravenös eller intramuskulär dosering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion är ondansetrons systemiska clearance markant nedsatt med förlängd elimineringshalveringstid (15-32 timmar) och en oral biotillgänglighet som närmar sig 100 % till följd av nedsatt presystemisk metabolism. Farmakokinetiken för ondansetron efter administrering som ett suppositorium har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölken hos råtta; mjölk/plasma-kvoten var 5,2:1.

En studie på klonade humana kardiella jonkanaler har visat att ondansetron har potentialen att påverka hjärtats repolarisation via blockad av hERG kaliumkanaler.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Injektion
Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

Infusion
Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädd lösning har påvisats för 7 dagar vid 25 °C och 2-8 °C i med de lösningar som anges i avsnitt 6.6

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8 °C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Läkemedlet tillhandahålls i en bärnstensfärgad spruta med graderingsmarkering i vitt (gradering per 0,1 ml).

2 ml:
2,25 ml förfylld spruta av bärnstensfärgat glas (typ I) med kolvpropp (bromobutylgummi) och kolvstång.

4 ml:
5,0 ml förfylld spruta av bärnstensfärgat glas (typ I) med kolvpropp (bromobutylgummi) och kolvstång.

Förpackningsstorlekar: 1 förfylld spruta
5 förfyllda sprutor
10 förfyllda sprutor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ondansetron Accordpharma får endast blandas med följande rekommenderade infusionslösningar:

Natriumklorid för intravenös infusion 9 mg/ml
Glukos för intravenös infusion 50 mg/ml
Mannitol för intravenös infusion 100 mg/ml
Ringer infusionslösning
Kaliumklorid 3 mg/ml och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för intravenös infusion
Kaliumklorid 3 mg/ml och glukos 50 mg/ml för intravenös infusion

Stabiliteten för Ondansetron Accordpharma efter spädning med rekommenderade infusionsvätskor har påvisats i koncentrationer på 0,016 mg/ml och 0,64 mg/ml.

Kompatibilitetsstudier har skett på infusionspåsar av polyvinylklorid med administreringsset polyvinylklorid, infusionspåsar av polyeten och glasflaskor av typ 1. Spädningar av Ondansetron Accordpharma i 100 mg/ml mannitolinjektion, Ringers lösning, 3 mg/ml kaliumklorid- och 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjektion, 3 mg/ml kaliumklorid- och 50 mg/ml glukosinjektion, 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid- och 50 mg/ml glukosinjektion har visat sig vara stabila i infusionspåsar av polyvinylklorid och administreringsset av polyvinylklorid, infusionspåsar av polyeten och glasflaskor av typ 1.

Kompatibilitet med andra läkemedel: Ondansetron Accordpharma kan administreras som intravenös infusion med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid och 50 mg/ml glukosinjektion vid 1 mg/timme, t.ex. från en infusionspåse eller sprutpump. Följande läkemedel kan administreras via Y-kopplingen på Ondansetron Accordpharma administreringsset för ondansetronkoncentrationer på 16 till 160 mikrogram/ml (t.ex. 8 mg/500 ml respektive 8 mg/50 ml)

Cisplatin: Koncentrationer upp till 0,48 mg/ml (t.ex. 240 mg i 500 ml) administrerat under en till åtta timmar.

Karboplatin: Koncentrationer i intervallet 0,18 mg/ml till 9,9 mg/ml (t.ex. 90 mg i 500 ml till 990 mg i 100 ml), administrerat under tio minuter till en timme.

Etoposid: Koncentrationer i intervallet 0,14 mg/ml till 0,25 mg/ml (t.ex. 72 mg i 500 ml till 250 mg i 1 liter), administrerat under trettio minuter till en timme.

Ceftazidim: Doser i intervallet 250 mg till 2 000 mg beredda med vatten för injektionsvätskor enligt tillverkarens rekommendation (t.ex. 2,5 ml för 250 mg och 10 ml för 2 g ceftazidim) och administrerat som en intravenös bolusinjektion under cirka fem minuter.

Cyklofosfamid: Doser i intervallet 100 mg till 1 g beredda med vatten för injektionsvätskor, 5 ml per 100 mg cyklofosfamid, enligt tillverkarens rekommendation och administrerat som en intravenös bolusinjektion under cirka fem minuter.

Doxorubicin: Doser i intervallet 10-100 mg beredda med vatten för injektionsvätskor, 5 ml per 10 mg doxorubicin, enligt tillverkarens rekommendation och administrerat som en intravenös bolusinjektion under cirka fem minuter.

Dexametason: 20 mg dexametasonnatriumfosfat kan administreras som en långsamt intravenös injektion under 2-5 minuter via Y-kopplingen på infusionssetet som administrerar 8 eller 16 mg ondansetron spätt i 50-100 ml av en kompatibel infusionsvätska under cirka 15 minuter. Kompatibilitet mellan dexametasonnatriumfosfat och ondansetron har påvisats vilket stöder administrering av dessa läkemedel via samma administreringsset som leder till koncentrationer i slangen på 32 mikrogram-2,5 mg/ml för dexametasonnatriumfosfat och 8 mikrogram-0,75 mg/ml för ondansetron.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning (även efter spädning). Endast klara lösningar som praktiskt taget är fria från synliga partiklar ska användas.

Spädda lösningar ska skyddas mot ljus.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 36729
8 mg: 36875

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.06.2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

08.03.2024