

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ondansetron Bluefish 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Ondansetron Bluefish 8 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Ondansetron Bluefish 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Yksi tabletti sisältää 4 mg ondansetronia (hydroklorididihydraattina 5 mg)

Ondansetron Bluefish 8 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Yksi tabletti sisältää 8 mg ondansetronia (hydroklorididihydraattina 10 mg)

Apuaineet: Laktoosimonohydraatti 46 mg tai 92 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Ondansetron Bluefish 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 4. Toisella puolella ei ole merkintöjä.

Ondansetron Bluefish 8 mg tabletti, kalvopäällysteinen:

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä 8. Toisella puolella on jakouurre.

Jakouurre on tarkoitettu vain nielemisen helpottamiseksi eikä jakamiseksi yhtä suuriin annoksiin.

## **4. KLIINISET TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

Ondansetronia käytetään solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon sekä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon.

#### *Pediatriset potilaat:*

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon vähintään kuuden kuukauden ikäisille lapsille. Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon vähintään yhden kuukauden ikäisille lapsille.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

Annostus

Suun kautta

Annostusohjeita tulee noudattaa käyttämällä soveltuvia vahvuuksia ja valmistemuotoja.

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Aikuiset

Syövän hoidon aiheuttama emetogeeninen vaikutus vaihtelee annoksen sekä käytettyjen solunsalpaaja- ja sädehoitoyhdistelmien mukaan. Ondansetronin antotapa ja annos vaihtelevat ja ne valitaan alla olevan mukaisesti.

#### Emetogeeninen kemoterapia ja sädehoito

Potilaille, jotka saavat emetogeenista kemoterapiaa tai sädehoitoa annetaan ondansetronia suun kautta tai laskimoon.

Suurimmalle osalle potilaista, jotka saavat emetogeenista kemoterapiaa tai sädehoitoa, ondansetronia annetaan laskimoon välittömästi ennen hoitoa, minkä jälkeen annetaan 8 mg suun kautta joka 12. tunti.

Anto suun kautta: 8 mg 1 - 2 tuntia ennen hoidon aloittamista, minkä jälkeen 8 mg joka 12. tunti

Pitkittyneen tai viivästyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisen vuorokauden jälkeen ondansetronin antamista jatketaan suun kautta tai rektaalisesti vielä 5 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen yhdessä deksametasonin kanssa. Suositeltu oraalinen annos on 8 mg kahdesti vuorokaudessa.

#### Voimakkaasti emetogeeninen kemoterapia

Voimakkaasti emetogeenista kemoterapiaa, esim. suuria annoksia sisplatiinia, saaville potilaille voidaan ondansetronia antaa laskimonsisäisesti.

Pitkittyneen tai viivästyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisen vuorokauden jälkeen ondansetronin antamista jatketaan suun kautta vielä 5 vuorokauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Suositeltu oraalinen annos on 8 mg kahdesti vuorokaudessa

#### Pediatriset potilaat:

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu yli kuuden kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla:

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitona annettavan annoksen suuruus voidaan laskea kehon pinta-alan (BSA) tai painon perusteella – katso alla oleva taulukko. Painon mukaan laskettu päiväannos on kehon pinta-alan (BSA) mukaan laskettua suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Kehon pinta-alan (BSA) mukainen annostelu:

Ondansetroni annetaan 5 mg/m<sup>2</sup>:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Suun kautta annettava lääkehoito voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 päivää (ks. taulukko 1).

Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuiselle annettavaa 32 mg:n annosta.

Taulukko 1: Kehon pinta-alaan perustuva annostus (BSA) solunsalpaajahoidon yhteydessä - Lapset (vähintään 6 kuukautta) ja nuoret

<b>BSA</b>	<b>Päivä 1<sup>(a,b)</sup></b>	<b>Päivä 2-6<sup>(b)</sup></b>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin kuluttua	2 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin kuluttua	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

a Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

b Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Painon mukainen annostelu:

Painon mukaan laskettu päiväannos on kehon pinta-alan (BSA) mukaan laskettua suurempi (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ondansetroni annetaan 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Kaksi seuraavaa laskimoon annettavaa annosta voidaan antaa neljän tunnin välein.

Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuiselle annettavaa 32 mg:n annosta.

Suun kautta annettava lääkehoito voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa 5 päivää (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Painoon perustuva annostus solunsalpaajahoidon yhteydessä - Lapset (vähintään 6 kuukautta) ja nuoret

<b>Paino</b>	<b>Päivä 1</b> <sup>(a,b)</sup>	<b>Päivä 2-6</b> <sup>(b)</sup>
= 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg 4 tunnin välein	2 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein
> 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg 4 tunnin välein	4 mg siirappia tai tabletti 12 tunnin välein

a Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

b Kokonaispäiväannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

### Iäkkäät

Ondansetroni on hyvin siedetty yli 65-vuotiailla potilailla. Annoksen, antotiheyden tai antotavan muutokset eivät ole tarpeen.

Ks. myös ”Erityiset potilasryhmät”.

### Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

#### Aikuiset

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ondansetronia voidaan antaa suun kautta tai injektiona laskimoon.

Anto suun kautta:

16 mg tunti ennen anestesiaa.

Vaihtoehtoisesti voidaan antaa 8 mg tunti ennen anestesiaa, minkä jälkeen annetaan kaksi 8 mg:n annosta kahdeksan tunnin välein.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ilmetessä suositellaan laskimonsisäistä hoitoa.

#### Pediatriset potilaat

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu vähintään kuukauden ikäisillä lapsilla ja nuorilla:

Oraaliset valmisteet:

Suun kautta annettavien ondansetronivalmisteiden käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa ei ole tehty tytkimuksia. Käyttöön suositellaan laskimoon annettavia valmisteita.

Injektio:

Leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn lapsipotilailla, joille tehdään kirurginen toimenpide yleisanestesiassa, ondansetronia voidaan antaa kerta-annoksena 0,1 mg/kg hitaana

injektiona laskimoon (vähintään 30 sekuntia) joko ennen anestesian induktiota, sen yhteydessä tai sen jälkeen. Maksimiannos on 4 mg.

Ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa alle kaksivuotiailla lapsilla ei ole saatavilla tietoa.

### Läkkäät

Tietoja ondansetronin käytöstä iäkkäiden potilaiden postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa on vähän. Ondansetroni on kuitenkin hyvin siedetty yli 65-vuotiailla kemoterapiaa saavilla potilailla.

Ks. myös ”Erityiset potilasryhmät”.

### Erityiset potilasryhmät

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Vuorokausiannostuksen, antotiheyden tai antotavan muuttaminen ei ole tarpeen.

#### Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi vähentynyt ja puoliintumisaika seerumissa merkittävästi pitkittänyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt.

Vuorokausiannoksen ei tulisi ylittää 8 mg:aa näillä potilailla.

#### Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla henkilöillä, joilla sparteiinin ja debrisokiinin aineenvaihdunta on hidastunut. Näin ollen lääkkeen toistuva anto ei altista tähän ryhmään kuuluvia potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista.

Vuorokausiannostuksen tai antotiheyden muuttaminen ei ole tarpeen.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeasteista hypotoniaa ja tajunnan menetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Yliherkkyysreaktioita on ilmoitettu potilailla, joilla on esiintynyt yliherkkyysreaktioita muiden selektiivisten 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonistien käytön yhteydessä. Hengityselimistön reaktiot tulee hoitaa oireenmukaisesti ja niihin tulee kiinnittää erityistä huomiota, sillä ne voivat olla yliherkkyysreaktioiden esiasteita.

Ondansetronin annon yhteydessä on harvoin havaittu tilapäisiä EKG-muutoksia ja QT-ajan pidentymistä. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien kammiotakykardia -tapauksia ondansetronia käyttäneillä potilailla. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia potilaille, joilla on tai joille saattaa kehittyä QTc-ajan pidentyminen. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, synnynnäinen pitkä QT -oireyhtymä tai jotka käyttävät muita QT-aikaa pidentäviä lääkevalmisteita. Erityistä varovaisuutta on siksi noudatettava, jos potilaalla on rytmihäiriöitä tai sydämen johtumishäiriöitä tai potilas käyttää rytmihäiriölääkkeitä tai beetasalpaajia tai hänellä on merkittävä elektrolyyttitasapainon häiriö.

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

Potilailla, joille on tehty kitarisa- ja nielurisaleikkaus, pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäiseminen ondansetronilla voi peittää piilevän verenvuodon. Tämän takia näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti ondansetronin annon jälkeen.

**Pediatriset potilaat:**

Pediatrisia potilaita, jotka saavat ondansetronia maksatoksisten kemoterapia-aineiden kanssa, on seurattava tarkoin mahdollisen maksan toiminnanvajausten varalta.

*Solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu:*

Jos lääkeannos lasketaan mg/kg:na ja lääkettä annetaan kolme annosta neljän tunnin välein, kokonaispäiväannos on suurempi kuin jos 5 mg/m<sup>2</sup>:n kerta-annoksen jälkeen annetaan yksi annos suun kautta. Näiden kahden eri annostelutavan välistä tehokkuutta ei ole vertailtu kliinisissä tutkimuksissa. Tutkimusten välisessä vertailussa annostelutapojen tehokkuudessa ei ole havaittu eroja (ks. kohta 5.1).

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ei ole näyttöä siitä, että ondansetroni indusoisi tai estäisi muiden sen kanssa yleisesti käytettävien lääkeaineiden metaboliaa. Erityisissä interaktiotutkimuksissa on todettu, että ondansetronilla ei ole yhteisvaikutuksia alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, tramadolin, morfiinin, lidokaiinin, tiopentaalin tai propofolin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu maksan sytokromi P-450 -entsyymien, CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2, välityksellä. Koska useat entsyymit pystyvät metaboloimaan ondansetronia, yhden entsyymin esto tai aktiivisuuden vähentyminen (esim. CYP2D6:n geneettinen puutos) korvautuu yleensä muilla entsyymeillä, eikä siten merkittävästi muuta ondansetronin kokonaispuhdistumaa ja tarvittavaa annostusta.

***Apomorfiini:***

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeaasteista hypotoniaa ja tajunnan menetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

***Fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini:***

Potilailla, joita hoidettiin tehokkailla CYP3A4-induktoreilla (ts. fenytoiinilla, karbamatsepiinilla ja rifampisiinilla), ondansetronin oraalinen puhdistuma suureni ja ondansetronin pitoisuus veressä pieneni.

***Tramadoli:***

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

Ondansetronin käyttö QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa voi pidentää QT-aikaa edelleen. Ondansetronin käyttö samanaikaisesti sydäntoksisten lääkkeiden (esim. antrasykliinien) kanssa voi suurentaa rytmihäiriöriskiä (ks. kohta 4.4).

#### **4.6 Fertiliiteetti, raskaus ja imetys**

Naiset, jotka voivat saada lapsia.

Naisten, jotka voivat saada lapsia, 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 suoraa tai epäsuoraa lisääntymistoksista haittavaikutuksia. Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

#### *Imetys:*

Tutkimukset ovat osoittaneet, että ondansetroni erittyy maitoon imettävillä eläimillä (ks. kohta 5.3). Siksi imettämistä ei suositella ondansetronia saaville äideille.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ondansetronilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on vähäinen.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on esitetty alla elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan ja ne on jaoteltu seuraaviin yleisyysluokkiin: Hyvin yleiset:  $\geq 1/10$ ; Yleiset:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; Melko harvinaiset:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; Harvinaiset:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ; Hyvin harvinaiset:  $< 1/10\ 000$ . Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset haittatapahtumat ovat yleensä ilmenneet kliinisissä tutkimuksissa. Ilmantu vuus lumelääkkeellä on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset haittatapahtumat ovat yleensä ilmenneet markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa. Esiintyvyydet on arvioitu ondansetronin indikaation ja lääke muodon mukaisilla suositusannoksilla.

#### **Immuunijärjestelmä**

*Harvinaiset:* Välittömät, toisinaan vakavat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia.

#### **Hermosto**

*Hyvin yleiset:* Päänsärky

*Melko harvinaiset:* Kouristuskohtaukset, liikehäiriöt (mm. ekstrapyramidaalireaktiot, esim. dystoniset reaktiot, okulogyriset kriisit ja dyskinesia)<sup>1</sup>.

*Harvinaiset:* huimaus laskimonsisäisen annon aikana, mikä useimmiten voidaan ehkäistä tai hoitaa infuusioaikaa pidentämällä.

#### **Sydän**

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

*Harvinaiset:* QTc-ajan pidentyminen (myös Torsade de Pointes)

#### **Verisuonisto**

*Yleiset:* lämmön tunne tai punastuminen

*Melko harvinaiset:* hypotensio

## **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina**

*Melko harvinaiset:* hikka

## **Ruoansulatuselimistö**

*Yleiset:* ummetus

## **Maksa ja sappi**

*Melko harvinaiset:* oireeton maksaentsyymiarvojen kohoaminen.<sup>3</sup>

## **Silmät**

*Harvinaiset:* ohimenevät näköhäiriöt (esim. näön sumentuminen) laskimonsisäisen annon aikana

*Hyvin harvinaiset:* ohimenevä näön menetys lähinnä laskimonsisäisen annon aikana.<sup>2</sup>

1. Havaittu ilman selvää näyttöä pitkäaikaisista kliinisistä seurauksista.
2. Suurin osa ilmoitetuista näön menetyksistä palautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet kemoterapia-aineita sisplatiini mukaan lukien. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.
3. Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

## **Pediatriset potilaat**

Haittavaikutusprofiilit olivat lapsilla ja nuorilla samankaltaiset kuin aikuisillakin.

## **4.9 Yliannostus**

Tällä hetkellä ondansetronin yliannostuksen vaikutuksista on hyvin vähän tietoa. Pieni määrä potilaita on kuitenkin saanut yliannoksen ondansetronia. Seuraavia vaikutuksia on raportoitu: näköhäiriöt, vaikea ummetus, alhainen verenpaine ja vasovagaaliset tapahtumat, joihin liittyi ohimenevä toisen asteen AV-katkos. Kaikissa tapauksissa oireet hävisivät täysin.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti. EKG-seuranta suositellaan yliannostustapauksissa.

Ondansetronille ei ole erityistä vastalääkettä. Yliannostusta epäiltäessä potilaalle on tämän takia tarvittaessa annettava sopivaa oireenmukaista tukihoitoa.

Oksetusjuuren käyttö ondansetroniyliannostuksen hoitoon ei ole suositeltavaa. Aineella ei todennäköisesti saada vastetta, sillä ondansetronilla on antiemeettinen vaikutus.

### Pediatriset potilaat

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniini (5HT3)-antagonistit, ATC-koodi: A04AA01

Ondansetroni on voimakas ja hyvin selektiivinen 5-HT3-reseptoriantagonisti.



### Vaikutusmekanismi

Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa.

Kemoterapia-aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5HT<sub>3</sub>-vapautumista ohutsuolessa ja laukaista oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosoluja 5HT<sub>3</sub>-reseptorien välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen. Vaguksen afferenttien hermosolujen aktivointi voi myös aiheuttaa 5HT<sub>3</sub>-vapautumista area postrema, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla. Tämä voi myös aiheuttaa oksentelua sentraalisen mekanismin kautta. Täten ondansetronin vaikutus sytotoksisen kemoterian ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa perustuu todennäköisesti 5HT<sub>3</sub>-reseptorien antagonismille sekä perifeerisissä että keskushermoston neuroneissa. Vaikutusmekanismeja postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa ei tunneta, mutta yhteisiä reittejä sytotoksisen kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa saattaa olla.

Farmako-psykologisissa tutkimuksissa, joihin osallistui vapaaehtoisia koehenkilöitä, ondansetronilla ei ollut sedatiivista vaikutusta

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuuksia.

Ondansetronin vaikutusta opiaattien aiheuttamassa oksentelussa ei ole tutkittu.

### Pediatriset potilaat:

#### *Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu*

Ondansetronin tehoa syövän solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa 415 potilaalla, joiden ikä oli 1–18 vuotta. Solunsalpaajahoitopäivinä potilaat saivat joko 5 mg/m<sup>2</sup> ondansetronia laskimoon + 8–12 tunnin kuluttua 4 mg ondansetronia suun kautta tai 0,45 mg/kg ondansetronia laskimoon + 8–12 tunnin kuluttua lumelääkettä suun kautta. Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia siirappina suun kautta kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan. Päivänä, jolloin solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi oli pahimmillaan, oksentelu saatiin kokonaan hallintaan 49 %:lla potilaista annostuksella 5 mg/m<sup>2</sup> laskimoon + 4 mg ondansetronia suun kautta ja 41 %:lla annostuksella 0,45 mg/kg laskimoon + lumelääkettä suun kautta. Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia siirappina suun kautta kahdesti vuorokaudessa 3 vuorokauden ajan.

Satunnaistetussa lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 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<sup>2</sup> 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.

Solunsalpaajahoidon jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronia siirappina kahdesti vuorokaudessa 2 vuorokauden ajan.

Ondansetronin tehoa tutkittiin 75 lapsella, joiden ikä oli 6–48 kk, avoimessa, ei-vertailevassa yhden hoitoryhmän tutkimuksessa. Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n annosta ondansetronia laskimoon 30 min ennen solunsalpaajahoidon alkua ja 4 ja 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Oksentelu saatiin kokonaan hallintaan 56 %:lla potilaista.

Toisessa avoimessa, ei-vertailevassa, yhden hoitoryhmän tutkimuksessa tutkittiin laskimoon annetun 0,15 mg/kg:n ondansetroniannoksen ja sen jälkeen suun kautta annetun kahden ondansetroniannoksen tehoa (4 mg alle 12-vuotiaille lapsille ja 8 mg ≥ 12-vuotiaille lapsille; lapsia kaikkiaan 28). Oksentelu saatiin kokonaan hallintaan 42 %:lla potilaista.

### *Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy*

Ondansetronikerta-annoksen tehoa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 670 lapsella, joiden ikä oli 1–24 kk (ikä hedelmöityksestä  $\geq 44$  viikkoa, paino  $\geq 3$  kg). Tutkimukseen otettiin potilaita, joille aiottiin tehdä elektiivinen kirurginen toimenpide yleisanestesiassa ja joiden ASA-luokka oli  $\leq$  III. Ondansetroni annettiin 0,1 mg/kg:n kerta-annoksena 5 minuutin kuluessa anestesian induktiosta. Niiden potilaiden osuus, jotka saivat vähintään yhden oksentelukohtauksen 24 tunnin arviointiaikana (ITT-populaatio), oli lumeryhmässä suurempi kuin ondansetroniryhmässä (28 % lumeryhmässä ja 11 % ondansetroniryhmässä,  $p < 0,0001$ ).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Oraalisen annon jälkeen ondansetroni imeytyy passiivisesti ja täydellisesti ruuansulatuskanavasta ja käy läpi ensikierron metabolian (biologinen hyötyosuus on noin 60 %). Huippupitoisuus plasmassa, noin 30 ng/ml, saavutetaan noin 1,5 tunnissa 8 mg:n annoksen jälkeen. Yli 8 mg:n annoksilla ondansetronin systeeminen altistus suhteessa annokseen on suurempi. Tämä viittaa ensikierron metabolian vähenemiseen suuremmilla oraalilla annoksilla. Ruoka suurentaa hieman biologista hyötyosuutta oraalisen annoksen jälkeen, mutta antasideilla ei ole vastaavaa vaikutusta. Tutkimukset iäkkäillä terveillä vapaaehtoisilla ovat osoittaneet lievää, mutta kliinisesti merkityksetöntä, iästä riippuvaa nousua sekä oraalissa biologisessa hyötyosuudessa (65 %) että puoliintumisajassa (5 tuntia). Ondansetronin kinetiikassa on osoitettu olevan sukupuolieroja siten, että naisilla oraalisen annoksen imeytyminen on nopeampaa ja määrältään suurempaa ja systeeminen puhdistuma sekä jakautumistilavuus ovat pienempiä (painoon suhteutettuna) kuin miehillä.

### Jakautuminen

Ondansetronin jakautuminen oraalisen, lihaksensisäisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen oli sama kuin vakaan tilan jakautumistilavuus eli noin 140 litraa ja terminaalinen puoliintumisaika noin 3 tuntia. Ondansetronin anto lihakseen ja laskimoon johtaa samanlaiseen systeemiseen altistukseen.

### Biotransformaatio

Ondansetroni sitoutuu proteiineihin 70–76-prosenttisesti. Plasmassa olevan pitoisuuden ja antiemeettisen vaikutuksen välillä ei ole todettu suoraa yhteyttä. Ondansetroni poistuu systeemisestä verenkierrosta pääasiassa metaboloitumalla maksassa useiden entsyymien välityksellä. Alle 5 % imeytyneestä annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsan kautta. CYP2D6-entsyymien puuttuminen ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan. Ondansetronin farmakokineettiset ominaisuudet pysyvät muuttumattomina toistuvien annosten jälkeen.

Tutkimuksessa, johon osallistui 21 iältään 3-12-vuotiasta yleisanestesiassa leikattua lasta, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot pienenevät laskimonsisäisen 2 mg:n (3-7-vuotiaat) tai 4 mg:n (8-12-vuotiaat) kerta-annoksen jälkeen. Muutoksen suuruus riippui iästä siten, että puhdistuma pieneni noin 300 ml:sta/min 12-vuotiailla 100 ml:aan/min 3-vuotiailla. Jakautumistilavuus pieneni noin 75 litrasta 12-vuotiailla 17 litraan 3-vuotiailla. Kehonpainoon perustuva annostus (0,1 mg/kg, enimmäisannos 4 mg) ottaa nämä muutokset huomioon ja normalisoi tehokkaasti systeemisen altistuksen lapsipotilailla.

### Eliminaatio

Potilailla, joiden munuaistoiminta on kohtalaisesti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 15–60 ml/min), systeeminen puhdistuma sekä jakautumistilavuus ovat pienentyneet ondansetronin annon jälkeen, mikä johtaa lievään, mutta ei kuitenkaan kliinisesti merkittävään eliminaation puoliintumisajan pidentymiseen (5,4 tuntia). Tutkimus vakavaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka tarvitsivat hemodialyysihoitoa (tutkittu dialyysien välillä) osoitti, että ondansetronin farmakokinetiikka ei ollut oleellisesti muuttunut.

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Oraalisen, laskimonsisäisen tai lihaksensisäisen ondansetroniannoksen jälkeen vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ondansetronin systeeminen puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja eliminaation puoliintumisaika pidentynyt (15–32 tuntia) ja oraalisen annoksen biologinen hyväksikäytettävyys on lähes 100 %, koska ensikierron metabolia on vähentynyt.

### Lapset ja nuoret (ikä 1 kk–17 v)

1–4 kk ikäisillä lapsipotilailla (n = 19), joille tehtiin kirurginen toimenpide, painoon suhteutettu puhdistuma oli noin 30 % hitaampi kuin 5–24 kk ikäisillä lapsilla (n = 22), mutta verrattavissa 3–12-vuotiaisiin potilaisiin. 1–4 kk ikäisillä lapsilla puoliintumisaika oli keskimäärin 6,7 tuntia ja 5–24 kk ja 3–12 v ikäisillä 2,9 tuntia. Lääkkeen erilainen farmakokinetiikka 1–4 kk ikäisillä lapsilla johtuu osittain siitä, että vastasyntyneillä ja imeväisillä suurempi prosenttiosuus painosta on vettä ja vesiliukoisten lääkkeiden kuten ondansetronin jakautumistilavuus on suurempi.

Tutkimuksessa, johon osallistui 21 iältään 3–12-vuotiaista lapsipotilasta, joille tehtiin elektiivinen leikkaus yleisanestesiassa, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot olivat pienemmät kuin aikuispotilailla. Molemmat parametrit kasvoivat lineaarisesti painon myötä ja 12 vuoden ikään mennessä lähestyivät nuorten aikuisten arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehon painoon, näiden parametrien arvot olivat samanlaiset eri ikäryhmissä. Painoon perustuva annostus kompensoi ikään liittyvät muutokset ja normalisoi lapsipotilaiden systeemisen altistuksen tehokkaasti.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 74 syöpäpotilaalle, iältään 6–48 kuukautta ja 41 kirurgiselle potilaalle, iältään 1–24 kuukautta, jotka olivat saaneet ondansetronia laskimoon.

Populaatiofarmakokineettisiin parametreihin perustuen ikäryhmässä 1–48 kk ondansetroniannostuksella 0,15 mg/kg i.v. kolme annosta annettuna joka neljäs tunti saavutetaan systeeminen altistus (AUC), joka on verrattavissa 5–24 kuukauden ikäisten kirurgisten lapsipotilaiden altistukseen. Tällä samalla annostuksella saavutettiin samanlainen altistus myös syöpäpotilailla (ikä 3–12 vuotta), kuten taulukosta C ilmenee. Tämä altistus (AUC) vastaa aiemmin kuvattua altistumisen ja tehon suhdetta syöpää sairastavilla lapsipotilailla, joilla vaste saavutettiin 50 % - 90 % potilaista ja AUC oli 170 - 250 ng·h/ml.

Taulukko C. Farmakokinetiikka lapsipotilailla iältään 1 kk - 18 vuotta

Tutkimus	Potilaat	Ikä	N	AUC	CL	Vd <sub>SS</sub>	T <sub>1/2</sub>
				(ng·h/ml)	(l/h/kg)	(l/kg)	(h)
				Geometrinen keskiarvo			Keskiarvo
S3A40319 <sup>1</sup>	Kirurgia (0,1 tai 0,2 mg/kg)	1–4 kk	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 <sup>1</sup>	Kirurgia (0,1 tai 0,2 mg/kg)	2–24 kk	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK <sup>2,3</sup>	Syöpä/Kirurgia (0,15 mg/kg 4 h välein /0,1 tai 0,2 mg/kg)	1–48 kk	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 <sup>4</sup>	Kirurgia (2 mg or 4 mg)	3–12 v	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Syöpä (0,15 mg/kg 4 h välein)	1–18 v	21	247	0,599	1,9	2,8

<sup>1</sup> Ondansetroni kerta-annos laskimoon: 0,1 tai 0,2 mg/kg

<sup>2</sup> Populaatiofarmakokineettiset potilaat: 64 % syöpäpotilaita ja 36 % kirurgisia potilaita

<sup>3</sup> Populaatioluvut, arvioita; AUC perustuen annokseen 0,15 mg/kg

<sup>4</sup> Ondansetroni kerta-annos laskimoon: 2 mg (3–7-vuotiaille) tai 4 mg (8–12-vuotiaille)

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Ondansetroni ja sen metaboliitit kertyvät rottien rintamaitoon suhteessa maito/plasma = 5,2. Kloonatuilla ihmisen sydänsolujen ionikanavilla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että ondansetroni voi vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla HERG-kaliumionikanavia. Tämän löydöksen kliininen merkitys on epäselvä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Tablettiydin:  
Mikrokiteinen selluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Magnesiumstearaatti  
Maissitärkkelys

Kalvopäällyste:  
Hypromelloosi  
Makrogoli  
Titaanidioksidi E 171

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Ondansetron Bluefish 4 mg kalvopäällysteinen tabletti:  
Ulkopakkauksessa PVC/alumiini läpipainopakkaus, joka sisältää 5, 10, 15, 30, 50, 60 tai 100 tablettia.

Ondansetron Bluefish 8 mg kalvopäällysteinen tabletti:  
Ulkopakkauksessa PVC/alumiini läpipainopakkaus, joka sisältää 5, 10, 15, 30, 50, 60 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Bluefish Pharmaceuticals AB  
P.O. Box 49013  
100 28 Tukholma  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

4 mg: 22386  
8 mg: 22387

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**12.9.2019**