

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron STADA 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Ondansetron STADA 8 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 4 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää ondansetronihydrokloridihydraattia vastaten ondansetronia 4 mg.

Yksi 8 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää ondansetronihydrokloridihydraattia vastaten ondansetronia 8 mg.

#### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Ondansetron Stada 4 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä ”41” yhdellä puolella ja jonka halkaisija on 7,2 mm.

Ondansetron Stada 8 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä ”42” yhdellä puolella ja jonka halkaisija on 9,2 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Aikuiset

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito.

##### Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu  $\geq 6$  kuukauden ikäisillä lapsilla.

Ondansetron Stada -valmisteen oraalista annostusta postoperatiivisessa pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ei ole tutkittu lapsilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

*Aikuiset*

Syövän hoidon aiheuttama emetogeeninen vaikutus vaihtelee annoksen sekä käytettyjen solunsalpaajakombinaatioiden mukaan. Ondansetron Stada -valmisteen antotapa ja vuorokausiannos, joka vaihtelee 8 mg:sta 32 mg:aan, valitaan hoitotilanteen mukaisesti.

Suosittelu annos suun kautta on 8 mg 1–2 tuntia ennen joko kemoterapiaa tai sädehoitoa. Tämän jälkeen otetaan 8 mg suun kautta 12 tunnin välein enintään 5 vuorokauden ajan.

Voimakkaasti emetogeenisessä kemoterapiassa ondansetronia voidaan ottaa suun kautta enimmillään 24 mg kerta-annoksena yhdessä suun kautta otettavan 12 mg:n deksametoninatriumfosfaattiannoksen kanssa 1-2 tuntia ennen kemoterapiaa.

Aloitushoidoksi suositellaan Ondansetron Stada -valmisteen antamista peräsuoleen tai injektiona laskimoon.

Ensimmäisen vuorokauden jälkeen ondansetronia voidaan antaa suun kautta tai peräsuoleen vielä 5 vuorokauden ajan solunsalpaajahoidon lopettamisen jälkeen. Suositeltu annos suun kautta on 8 mg kahdesti vuorokaudessa.

#### *Pediatriset potilaat (≥6 kk–17 v)*

Annos solunsalpaajahoidon aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun voidaan laskea kehon pinta-alan (body surface area, BSA) tai painon mukaan (ks. jäljempänä). Painon mukaan laskettuna päivittäinen kokonaisannos on korkeampi kuin BSA:n mukaan laskettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoa saatavilla ondansetronin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoa saatavilla ondansetronin käytöstä lapsilla sädehoidon aiheuttamassa pahoinvoinnissa ja oksentelussa.

#### *Annostelu kehon pinta-alan mukaan:*

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

Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa 5 päivän ajan (Taulukko 1). Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisille tarkoitettua 32 mg:n annosta.

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

| BSA                  | Päivä 1 <sup>a,b</sup>                                   | Päivät 2–6 <sup>b</sup>  |
|----------------------|--|--------------------------|
| < 0,6 m <sup>2</sup> | 5 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>2 mg p.o. 12 tunnin kuluttua | 2 mg p.o. joka 12. tunti |
| ≥ 0,6 m <sup>2</sup> | 5 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>4 mg p.o. 12 tunnin kuluttua | 4 mg p.o. joka 12. tunti |

<sup>a</sup> Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

<sup>b</sup> Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta

#### *Annostelu painon mukaan:*

Painon mukaan laskettuna päivittäinen kokonaisannos on korkeampi kuin BSA:n mukaan laskettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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

Kaksi lisäannosta laskimoon voidaan antaa 4 tunnin välein. Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta. Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa 5 päivän ajan (Taulukko 2).

Taulukko 2. Painon mukainen annostelu solunsalpaajahoitoon – lapset iältään ≥ 6 kk ja nuoret

| Paino   | Päivä 1 <sup>a,b</sup>                    | Päivät 2–6 <sup>b</sup>  |
|---------|---|--------------------------|
| ≤ 10 kg | ad 3 x 0,15 mg/kg i.v.<br>4 tunnin välein | 2 mg p.o. joka 12. tunti |
| > 10 kg | ad 3 x 0,15 mg/kg i.v.<br>4 tunnin välein | 4 mg p.o. joka 12. tunti |

<sup>a</sup>Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

<sup>b</sup>Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

#### *Iäkkäät*

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

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Muutoksia annostuksessa tai antotavassa ei tarvitse tehdä.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja puoliintumisaika seerumissa pidentynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa ja siksi laskimonsisäistä tai oraalista antotapaa suositellaan.

#### *Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta (hidas CYP2D6-entsyymin aktiivisuus)*

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

#### Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

##### *Aikuiset*

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn Ondansetron Stada -valmistetta voidaan antaa 4 - 8 mg suun kautta yksi tunti ennen anestesiaa.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon suositellaan Ondansetron Stada -valmistetta annettavaksi injektiona laskimoon.

##### *Pediatriset potilaat (iältään ≥ 1 kk – 17 v)*

Tutkimuksia ondansetronin annosta suun kautta postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon ei ole tehty. Tähän tarkoitukseen suositellaan hidasta (vähintään 30 sekuntia) injeksiota laskimoon.

Kokemukset ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa alle 2-vuotiaille lapsille puuttuvat.

##### *Iäkkäät*

Kokemusta ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa iäkkäillä on rajoitetusti; kuitenkin yli 65-vuotiaat solunsalpaajahoitoa saavat potilaat sietävät hyvin ondansetronia.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Muutoksia annostuksessa tai antotavassa ei tarvitse tehdä.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi vähentynyt ja puoliintumisaika seerumissa pidentynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa ja siksi laskimonsisäistä tai oraalista antotapaa suositellaan.

*Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta (hidas CYP2D6-entsyymin aktiivisuus)*

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikea-asteista hypotoniaa ja tajunnanmenetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

Yliherkkyyttä on raportoitu potilailla, joilla on todettu yliherkkyyttä muille selektiivisille 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteille. Hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset tulee hoitaa oireenmukaisesti ja niihin tulee kiinnittää erityistä huomiota yliherkkyysreaktioiden esiasteina.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.1) Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien takykardia -tapauksia ondansetronia käyttäneillä potilailla. Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia potilaille, joilla on tai joille saattaa kehittyä QTc-ajan pidentyminen. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia tai jotka käyttävät muita QT-aikaa pidentäviä tai elektrolyyttitasapainoa muuttavia lääkevalmisteita.

Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen ondansetronin antoa.

Ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden samanaikaisen käytön jälkeen on ilmoitettu esiintyneen serotoniinioireyhtymää (ks. kohta 4.5), Jos potilaan kliininen tila edellyttää samanaikaista hoitoa ondansetronilla ja muilla serotonergisillä lääkkeillä, potilasta tulisi havainnoida asianmukaisesti.

Koska ondansetronin tiedetään hidastavan suolensisällön kulkua paksusuoleessa, on suolitukoksen merkkejä osoittavia potilaita tarkkailtava Ondansetron Stada -valmisteen annon jälkeen.

Ondansetronin käyttö pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn potilaille, joille on tehty kita- ja nielurisan poistoleikkaus, voi peittää piilevän verenvuodon. Siksi tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti ondansetronin annon jälkeen.

*Pediatriset potilaat*

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

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

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

Ei ole todisteita siitä, että ondansetroni aiheuttaa tai estää muiden sen kanssa yleisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliaa. Tutkimuksissa on osoitettu, että ondansetronilla ei ole yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan yhdessä alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, tramadolin, morfiinin, lidokaiinin, tiopentaalin tai propofolin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu useiden maksan sytokromi P-450 entsyymien välityksellä: CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2. Johtuen monien metaboloivien entsyymien kyvystä metaboloida ondansetronia entsyymi-inhibitio tai yhden entsyymin heikentynyt aktiviteetti (esim. CYP2D6:n geneettinen puutos) kompensoituu yleensä muilla entsyymeillä. Tämän seurauksena ondansetronin kokonaispuhdistuma ei merkittävästi muutu eikä annoksen muutos ole tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava, kun ondansetronia annetaan samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa ja/tai lääkkeiden kanssa, jotka aiheuttavat elektrolyyttihäiriöitä. Ondansetronin käyttö sydäntoksisten lääkkeiden (esim. antrasykliinien) kanssa voi lisätä arytmiariskiä (ks. kohta 4.4.).

#### *Apomorfiini*

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

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

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

#### *Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI- ja SNRI-lääkkeet)*

Ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden, myös serotoniinin selektiivisten takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), samanaikaisen käytön jälkeen on ilmoitettu esiintyneen serotoniinioireyhtymää (oireita ovat mielentilan muuttuminen, autonomisen hermoston epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) (ks. kohta 4.4.).

#### *Tramadoli*

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

Yhteisvaikutustutkimuksia ondansetronilla ja anestesian aikana käytetyillä lääkkeillä ei ole tehty.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

### Imetys

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

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

Psykomotorisessa testauksessa ondansetroni ei heikennä suoritusta eikä aiheuta sedaatiota. Haitallisia vaikutuksia näihin toimintoihin ei ole ennustettavissa ondansetronin farmakologian perusteella.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmien ja frekvenssien mukaisesti. Frekvenssit määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ). Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset tapahtumat on yleensä määritetty kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Esiintymistiheys plasebolla on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset tapahtumat on yleensä saatu markkinoille tulon jälkeisen spontaanin haittavaikutusraportoinnin perusteella.

Alla olevat frekvenssit on arvioitu käytettäessä ondansetronin suositettuja annoksia.

#### Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: välittömät yliherkkyysoireet, joskus vakavat, anafylaksia mukaan lukien.

#### Hermosto

Hyvin yleiset: päänsärky.

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

Harvinaiset: huimaus, lähinnä nopean i.v. -annostelun yhteydessä.

#### Silmät

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

Hyvin harvinaiset: ohimenevä näön menetys pääasiallisesti laskimonsisäisen annon yhteydessä<sup>2</sup>.

#### Sydän

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

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

#### Verisuonisto

Yleiset: lämmön tunne tai punastuminen.

Melko harvinaiset: hypotensio.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: hikka.

#### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ummetus.

#### Maksa ja sappi

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

#### Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin harvinaiset: äkillinen toksinen ihottuma, myös toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

<sup>1</sup>Todettu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.

<sup>2</sup>Suurin osa ilmoitetuista näön menetyksistä palautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet sisplatiinia sisältäviä kemoterapia-aineita. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.

<sup>3</sup>Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

#### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla todettuun.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Ondansetronin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Yleisimmin raportoidut oireet olivat samanlaisia kuin ne, joita on raportoitu suositeltuja annoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Ilmenemismuotoina on raportoitu mm. näköhäiriöitä, vaikeaa ummetusta, hypotensioita ja vasovagaalisia episodeja, joihin on liittynyt ohimenevä toisen asteen eteis-kammiokatkos.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti. EKG-seurantaa suositellaan yliannostapauksissa.

### 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) pediatria potilastapauksia, joissa oirekuva vastaa serotoniinioireyhtymää.

### Hoito

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

Jatkohoito sovitetaan kliinisen tilan mukaan tai Myrkytystietokeskuksen antamien ohjeiden mukaan.

Oksetusjuuren käyttöä ondansetronin yliannostuksen hoidossa ei suositella, koska sille tuskin saadaan vastetta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen johdosta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: serotoniiniantagonistit.  
ATC-koodi: A04AA01

### Vaikutusmekanismi

Ondansetroni on voimakas ja selektiivinen 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisti. Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvainten hoitoon käytetyt kemoterapia-aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-hydroksitryptamiinin vapautumista ohutsuolessa, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosäikeitä 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen.

Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-hydroksitryptamiinin vapautumista area postremaassa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla. Tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin välityksellä. Näin ollen ondansetronin vaikutus sytotoksisen kemoterapian ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa todennäköisesti perustuu 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonismille sekä perifeerisen että keskushermoston

neuroneissa. Vaikutusmekanismit postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa eivät ole tiedossa, mutta yhteisiä neurofarmakologisia ratoja sytotoksisen kemoterapian indusoiman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa todennäköisesti on.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuuksia.

#### *QT-ajan pidentyminen*

Ondansetronin vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja positiivisesti kontrolloidussa (moksifloksasiini) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 58 terveellä aikuisella miehellä ja naisella. Ondansetronia annettiin 8 mg ja 32 mg 15 minuutin kuluessa infuusiona laskimoon. Suurimmalla tutkitulla 32 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 (21,5) millisekuntia. Pienimmällä tutkitulla 8 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen oli 5,8 (7,8) millisekuntia lähtötasokorjauksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa ei todettu yli 480 millisekunnin QTc-aikoja eikä yli 60 millisekunnin QTc-ajan pitenemisiä. PR:n tai QRS:n kestossa ei havaittu merkittäviä muutoksia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Pediatriset potilaat*

##### *Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu*

Ondansetronin tehoa syövän kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa arvioitiin randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa 415 potilaalla iältään 1–18 vuotta (S3AB3006). Kemoterapiapäivinä potilaat saivat joko ondansetronia 5 mg/m<sup>2</sup> i.v. + 8–12 tunnin kuluttua 4 mg p.o. tai ondansetronia 0,45 mg/kg i.v. + 8–12 tunnin kuluttua plaseboa p.o. Oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä 49 %:lla potilaista annostuksella 5 mg/m<sup>2</sup> i.v + ondansetroni 4 mg p.o. ja 41 %:lla annostuksella 0,45 mg/kg i.v. + plasebo p.o. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 3 päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Randomoidussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (S3AB4003) 438 potilaalla iältään 1–17 vuotta oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä

- 73 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin laskimoon annoksella 5 mg/m<sup>2</sup> yhdessä 2–4 mg p.o. deksametasonin kanssa.
- 71 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin siirappina annoksella 8 mg + 2–4 mg p.o. deksametasonia kemoterapiapäivinä.

Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 2 päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

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

Toisessa avoimessa ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa (S3A239) tutkittiin laskimoon annetun 0,15 mg/kg:n ondansetroniannoksen ja sen jälkeen suun kautta annetun kahden ondansetroniannoksen (4 mg < 12-vuotiaille lapsille ja 8 mg 12-vuotiaille lapsille) tehoa (lapsia kaikkiaan 28). Oksentelu saatiin kokonaan kuriin 42 %:lla potilaista.

##### *Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy*

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

Neljä plasebokontrolloitua, kaksoissokkotutkimusta on tehty 1469:llä mies- ja naispuolisilla potilailla (2–12 vuotta), joille tehtiin toimenpide yleisanestesiassa. Potilaat randomoitiin joko ondansetronin i.v. kerta-annokselle (0,1 mg/kg 40 kg tai sitä vähemmän painaville lapsipotilaille, 4 mg yli 40 kg painaville lapsipotilaille; potilaiden lukumäärä = 735) tai plasebolle (potilaiden lukumäärä = 734). Tutkimuslääke annettiin vähintään 30 sekunnin kuluessa, välittömästi ennen anestesian induktiota tai heti sen jälkeen. Ondansetroni oli merkitsevästi tehokkaampi kuin plasebo ehkäisemään pahoinvointia ja oksentelua. Näiden tutkimusten tulokset esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito lapsipotilailla – hoitovaste 24 tunnin aikana

| Tutkimus | Päätepiste       | Ondansetroni% | Plasebo% | p-arvo       |
|----------|------------------|---------------|----------|--------------|
| S3A380   | CR               | 68            | 39       | $\leq 0,001$ |
| S3GT09   | CR               | 61            | 35       | $\leq 0,001$ |
| S3A381   | CR               | 53            | 17       | $\leq 0,001$ |
| S3GT11   | ei pahoinvointia | 64            | 51       | 0,004        |
| S3GT11   | ei oksentelua    | 60            | 47       | 0,004        |

CR = ei pahoinvointikohtauksia, ei varalääkkeen tarvetta eikä tutkimuksesta vetäytymistä

## 5.2 Farmakokinetiikka

Suun kautta annettuna ondansetronin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1,5 tunnissa. Keskimääräinen biologinen hyötyosuus terveillä miespuolisilla koehenkilöillä on noin 55–60 % 8 mg:n tabletin kerta-annoksen jälkeen. Ondansetronin eliminoituminen on samanlainen sekä suun kautta että laskimonsisäisesti tapahtuneen annon jälkeen ja eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia, joskin tämä saattaa iäkkäillä henkilöillä pitkittyä noin 5 tuntiin.

Lääke metaboloituu huomattavassa määrin ja metaboliitit erittyvät ulosteissa ja virtsassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 70 - 76 %. CYP2D6 entsyymien (debriskiniinipolymorfismi) puuttuminen ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan. Ondansetronin farmakokinetiikka ei muutu käytettäessä toistuvia annoksia.

### Erityispopulaatioryhmät

#### *Sukupuoli*

Sukupuolten välisiä eroja on todettu ondansetronin farmakokinetiikassa. Suun kautta annettuna ondansetroni imeytyy nopeammin ja suuremmassa määrin naisilla. Naisilla kokonaispuhdistuma ja jakautumistilavuus ovat pienemmät.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma  $>15$  ml/min), sekä systeeminen puhdistuma että jakautumistilavuus ovat pienentyneet i.v.-annon jälkeen. Tästä on seurauksena lievä eliminaation puoliintumisajan kasvu (5,4 h), mikä ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävä. Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä säännöllistä hemodialyysia vaativilla potilailla tehty tutkimus osoitti ondansetronin farmakokinetiikan olevan olennaisesti muuttumaton i.v.-annon jälkeen.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt, ondansetronin systeeminen puhdistuma on huomattavasti pienentynyt ja eliminaation puoliintumisajat pidentyneet (15 - 32 h).

### *Pediatriiset potilaat (iältään 1 kk – 17 vuotta)*

Lapsipotilailla iältään 1–4 kuukautta (n = 19), joille tehtiin kirurginen toimenpide, puhdistuma suhteutettuna kehon painoon oli noin 30 % hitaampi kuin 5–24 kuukauden ikäisillä lapsilla (n = 22), mutta verrattavissa 3–12-vuotiaisiin potilaisiin. Puoliintumisaika ikäryhmässä 1–4 kk oli keskimäärin 6,7 tuntia verrattuna 2,9 tuntiin ikäryhmissä 5–24 kk ja 3–12 vuotta. Farmakokineettisten parametrien erot ikäryhmässä 1–4 kk voidaan osittain selittää vastasyntyneiden ja pikkulasten suuremmalla kehon prosentuaalisella vesimäärällä ja ondansetronin tapaisen vesiliukoisen lääkkeen suuremmalla jakautumistilavuudella.

Tutkimuksessa, jossa oli 3–12-vuotiaita yleisanestesiassa leikattuja potilaita, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot olivat pienemmät verrattuna aikuisten arvoihin. Molemmat parametrit kasvoivat lineaarisesti painon myötä ja 12 vuoden ikään mennessä lähestyivät nuorten aikuisten arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehon painoon, näiden parametrien arvot olivat samanlaiset eri ikäryhmissä. Painon mukainen annostus korvaa iästä johtuvat muutokset ja normalisoi systeemisen altistuksen lapsipotilailla.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 428 henkilöllä (syöpäpotilaita, kirurgisia potilaita ja terveitä vapaaehtoisia, jotka olivat iältään 1 kuukaudesta 44 vuoteen) ondansetronin laskimonsisäisen annon jälkeen. Analyysin perusteella ondansetronin systeeminen altistus (AUC) oraalisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisten altistukseen, paitsi 1–4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. Jakautumistilavuus oli suhteessa ikään, ja se oli pienempi aikuisilla kuin vauvoilla ja lapsilla. Puhdistuma oli suhteessa painoon, mutta ei ikään, paitsi 1–4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. On vaikea tehdä johtopäätöksiä, onko kyseessä puhdistuman lisääntyminen suhteessa ikään 1–4 kuukautisilla vauvoilla vai onko kyseessä ryhmän sisäinen vaihtelu tämän ikäryhmän tutkimushenkilöiden pienestä määrästä johtuen. Koska alle 6 kuukauden ikäiset potilaat saavat vain kerta-annoksen leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon, alentuneella puhdistumalla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

### *Iäkkäät*

Varhaisen vaiheen 1 tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä osoittivat, että iän myötä ondansetronin puhdistuma pienenee hieman ja puoliintumisaika pitenee. Vaihtelu tutkimushenkilöiden välillä oli kuitenkin suurta ja jolloin nuorten (< 65-vuotiaat) ja iäkkäiden (≥ 65-vuotiaat) henkilöiden farmakokineettisten parametrien arvot olivat merkittävin osin samaa luokkaa. Kliinisisä tutkimuksissa, jotka koskivat solunsalpaajahoidon aiheuttamia pahoinvointia ja oksentelua, nuorten ja iäkkäiden syöpäpotilaiden hoidon turvallisuudessa tai tehossa ei kokonaisuudessaan todettu sellaisia eroja, joiden perusteella iäkkäille olisi suositeltavaa erilaista annostusta.

Plasman ondansetronipitoisuuteen ja altistus-vasteeseen perustuvan tuoreen mallinnuksen mukaan vaikutus QTcF-arvoon on ennustettavasti suurempi ≥ 75-vuotiailla potilailla kuin nuorilla aikuisilla. Yli 65-vuotiaille ja yli 75-vuotiaille potilailla on annettu erityiset annostusohjeet koskien ondansetronin laskimonsisäistä annostelua.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kloonatuilla sydämen ionikanavilla tehty tutkimus on osoittanut, että ondansetroni voi vaikuttaa sydämen polarisaatioon salpaamalla HERG-kanavia. Varmuutta tämän löydöksen kliinisestä merkityksestä ei ole.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Esigelatinoitu tärkkelys

Magnesiumstearaatti

*Tabletin kalvopäällys*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Hydroksiipropyyliseelluloosa

Propyleeniglykoli

Sorbitaanimonooleaatit

Sorbiinihappo

Vanilliini

Kinoliininkeltainen (E104)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Al/PVC läpipainopakkaus.

4 mg: 2, 4, 6, 9, 10, 14, 15, 18, 20, 27, 28, 30, 50, 56, 60, 100 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

8 mg: 2, 4, 5, 6, 9, 10, 14, 15, 18, 20, 27, 28, 30, 50, 56, 60, 100 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

D-61111 Bad Vilbel

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

4 mg: 18717

8 mg: 18722

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.4.2005/ 21.5.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.12.2015