PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske inneholder:
Ondansetronhydrokloriddihydrat tilsvarende 2 mg ondansetron.
Hver ampulle med 2 ml inneholder 4 mg ondansetron.
Hver ampulle med 4 ml inneholder 8 mg ondansetron.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning
Klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne
Ondansetron Fresenius Kabi er indisert til behandling av kvalme og brekninger forårsaket av cytotoksisk kjemoterapi og strålebehandling.

Ondansetron Fresenius Kabi er også indisert som profylakse og til behandling av postoperativ kvalme og brekninger (PONV).

Pediatrisk populasjon
Ondansetron Fresenius Kabi er indisert til behandling av kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi (CINV) hos barn ≥6 måneder, og som profylakse og til behandling av postoperativ kvalme og brekninger (PONV) hos barn ≥1 måned.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til intravenøs injeksjon eller til intravenøs infusjon etter fortynning.
For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

<u>Kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi og strålebehandling (CINV og RINV)</u>

Voksne
Den emetogene effekten av kreftbehandlingen avhenger av dosen og hvilken kombinasjon av kjemoterapi og strålebehandling som benyttes. Administreringsvei og dosering av Ondansetron Fresenius Kabi bør være fleksibel i doseringsområdet 8-32 mg/dag og velges som vist nedenfor.

<u>Emetogen kjemoterapi og strålebehandling</u>
Ondansetron kan administreres intravenøst eller peroralt til pasienter som får emetogen kjemoterapi eller strålebehandling.

Anbefalt intravenøs dose av ondansetron er 8 mg administrert som en langsom intravenøs injeksjon over minst 30 sekunder umiddelbart før behandling.

For å beskytte mot forsinket eller forlenget emese etter de første 24 timene, anbefales peroral eller rektal behandling.

For peroral eller rektal administrering henvises det til preparatomtaler for henholdsvis ondansetron tabletter og stikkpiller.

Høyemetogen kjemoterapi f.eks. høydose cisplatin
Ondansetron Fresenius Kabi kan gis som en 8 mg intravenøs enkeltdose umiddelbart før kjemoterapi. Doser høyere enn 8 mg og opptil maksimalt 16 mg ondansetron skal kun gis som intravenøs infusjon fortynnet i 50-100 ml fysiologisk saltvann eller annen kompatibel infusjonsvæske, og infunderes over minst 15 minutter. En enkeltdose høyere enn 16 mg må ikke gis på grunn av doseavhengig økning av risiko for QT-forlengelse (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

For håndtering av høyemetogen kjemoterapi kan en dose på 8 mg gis som langsom intravenøs injeksjon over minst 30 sekunder, etterfulgt av ytterligere to intravenøse doser på 8 mg med 4 timers intervaller, eller som en kontinuerlig infusjon på 1 mg/time i opptil 24 timer.

Ved høyemetogen kjemoterapi kan effekten av Ondansetron Fresenius Kabi forsterkes ved en intravenøs enkeltdose på 20 mg deksametasonnatriumfosfat før kjemoterapi.

Peroral eller rektal behandling anbefales for å unngå forsinket eller forlenget emese etter de første 24 timene.

For peroral eller rektal administrering henvises det til preparatomtaler for henholdsvis ondansetron tabletter og stikkpiller.

Pediatrisk populasjon
Kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi (CINV) hos barn ≥6 måneder og ungdom
Dosen ved CINV kan beregnes ut fra kroppsoverflate (BSA) eller vekt, se nedenfor. I pediatriske kliniske studier ble ondansetron gitt som intravenøs infusjon fortynnet i 25-50 ml fysiologisk saltvann eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6) og infundert over minst 15 minutter.

Vektbasert dosering gir høyere totale daglige doser enn BSA-basert dosering (se pkt. 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi skal fortynnes i glukose 50 mg/ml (5 %) eller natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6), og infunderes intravenøst over minst 15 minutter.

Det finnes ingen data fra kontrollerte kliniske studier med bruk av Ondansetron Fresenius Kabi til profylakse av forsinket eller forlenget kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi.

Det finnes ingen data fra kontrollerte kliniske studier med bruk av Ondansetron Fresenius Kabi ved stråleindusert kvalme og brekninger hos barn.

Dosering ut ifra kroppsoverflate (BSA)
Ondansetron Fresenius Kabi bør administreres umiddelbart før kjemoterapi som en intravenøs enkeltdose på 5 mg/m^2. Den intravenøse dosen må ikke overskride 8 mg. Peroral dosering kan starte 12 timer senere, og kan fortsette i inntil 5 dager. Se tabell 1 nedenfor.

Den totale dosen i løpet av 24 timer (gitt som oppdelte doser) må ikke overskride dosen for voksne på 32 mg.

Tabell 1: BSA-basert dosering ved kjemoterapi indusert kvalme og brekninger –

Barn ≥6 måneder og ungdom[a]

BSA	Dag 1[b,c]	Dag 2-6[c]
<0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. pluss 2 mg sirup etter 12 timer	2 mg sirup hver 12. time
≥0,6 m^2 to ≤ 1.2 m^2	5 mg/m^2 i.v. pluss 4 mg sirup eller tabletter etter 12 timer	4 mg sirup eller tabletter hver 12. time
>1.2 m^2	5 mg/m^2 eller 8 mg i.v. pluss 8 mg sirup eller tabletter etter 12 timer	8 mg sirup eller tabletter hver 12. time

[a] Ikke alle legemiddelformer vil nødvendigvis være tilgjengelige.
[b] Den intravenøse dosen må ikke overskride 8 mg.
[c] Den totale dosen i løpet av 24 timer (gitt som oppdelte doser) må ikke overskride dosen for voksne på 32 mg.

Dosering ut ifra kroppsvekt
Vektbasert dosering gir høyere totale daglige doser enn BSA-basert dosering (se pkt. 4.4). Ondansetron Fresenius Kabi bør administreres umiddelbart før kjemoterapi som en intravenøs enkeltdose på 0,15 mg/kg. Den intravenøse enkeltdosen må ikke overskride 8 mg. Ytterligere to intravenøse doser kan gis med 4-timers intervall. Den totale dosen i løpet av 24 timer (gitt som oppdelte doser) må ikke overskride dosen for voksne på 32 mg.
Peroral dosering kan starte 12 timer senere, og kan fortsette i inntil 5 dager. Se tabell 2 nedenfor.

Tabell 2: Vektbasert dosering ved kjemoterapi – indusert kvalme og brekninger -
Barn ≥6 måneder og ungdom[a]

Vekt	Dag 1[b,c]	Dag 2-6[c]
≤10 kg	Inntil 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time	2 mg sirup hver12. time
>10 kg	Inntil 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time	4 mg sirup eller tabletter hver 12. time

[a] Ikke alle legemiddelformer vil nødvendigvis være tilgjengelige.
[b] Den intravenøse dosen må ikke overskride 8 mg.
[c] Den totale dosen i løpet av 24 timer (gitt som oppdelte doser) må ikke overskride dosen for voksne på 32 mg.

Eldre
For pasienter i alderen 65-74 år kan doseringen angitt for voksne følges. Alle intravenøse doser skal fortynnes i 50-100 ml saltløsning eller andre kompatible infusjonsvæsker (se pkt. 6.6) og infunderes over 15 minutter.

Hos pasienter ≥ 75 år, skal startdosen av Ondansetron Fresenius Kabi ikke overstige 8 mg. Alle intravenøse doser skal fortynnes i 50-100 ml saltløsning eller andre kompatible infusjonsvæsker (se pkt. 6.6) og infunderes over 15 minutter.

Startdosen på 8 mg kan etterfølges av ytterligere 2 intravenøse doser på 8 mg infundert over 15 minutter og gitt med minst 4 timers mellomrom (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Det kreves ingen justering av daglig dosering, doseringsfrekvens eller administreringsmåte.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Hos personer med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er clearance av Ondansetron Fresenius Kabi signifikant nedsatt og serumhalveringstid signifikant forlenget. En total daglig dose på 8 mg bør ikke overskrides hos disse pasientene.

Pasienter med svekket spartein/debrisokvinmetabolisme

Eliminasjonshalveringstiden for ondansetron er ikke påvirket hos personer med svekket metabolisering av spartein og debrisokvin. Gjentatt dosering hos disse pasientene vil derfor gi samme eksponeringsnivåer av legemidlet som hos den generelle befolkningen. Det kreves ingen justering av daglig dosering eller doseringsfrekvens.

Postoperativ kvalme og brekninger (PONV)

Voksne
Profylakse av PONV
Som profylakse av PONV, anbefales en enkeltdose Ondansetron Fresenius Kabi på 4 mg som langsom intravenøs injeksjon, over minst 30 sekunder administrert ved induksjon av anestesi.

Behandling av etablert PONV
For behandling av etablert PONV, anbefales en enkeltdose på 4 mg som langsom intravenøs injeksjon, over minst 30 sekunder.

Pediatrisk populasjon
Postoperativ kvalme og brekninger hos barn ≥1 måned og ungdom

Som profylakse av PONV hos pediatriske pasienter som skal gjennomgå kirurgi under generell anestesi, kan en enkeltdose på 0,1 mg/kg opptil maksimalt 4 mg Ondansetron Fresenius Kabi administreres som langsom intravenøs injeksjon (over minst 30 sekunder) enten før, under eller etter induksjon av anestesi.

For behandling av PONV etter kirurgi under generell anestesi hos pediatriske pasienter kan en enkeltdose på 0,1 mg/kg opptil maksimalt 4 mg Ondansetron Fresenius Kabi administreres som langsom intravenøs injeksjon (over minst 30 sekunder).

Det finnes ingen data fra bruk av Ondansetron Fresenius Kabi behandling ved postoperative brekninger hos barn <2 år.

Eldre
Det er begrenset erfaring med Ondansetron Fresenius Kabi som profylakse og til behandling av postoperativ kvalme og brekninger (PONV) hos eldre pasienter, men ondansetron tolereres godt av pasienter over 65 år som får kjemoterapi.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon
Det kreves ingen justering av daglig dosering, doseringsfrekvens eller administreringsmåte.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon
Hos personer med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er clearance av Ondansetron Fresenius Kabi signifikant nedsatt og serumhalveringstid signifikant forlenget. En total daglig dose på 8 mg (oralt eller parenteralt) bør ikke overskrides hos disse pasientene.

Pasienter med svekket spartein/debrisokvinmetabolisme
Eliminasjonshalveringstiden for ondansetron er ikke påvirket hos personer med svekket metabolisering av spartein og debrisokvin. Gjentatt dosering hos disse pasientene vil derfor gi samme eksponeringsnivåer av legemidlet som hos den generelle befolkningen. Det kreves ingen justering av daglig dosering eller doseringsfrekvens.

4.3 Kontraindikasjoner

Samtidig bruk av apomorfin (se pkt. 4.5).

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert hos pasienter som har vist overfølsomhet overfor andre selektive 5-HT_3-reseptorantagonister.

Respiratoriske hendelser bør behandles symptomatisk, og legen må være spesielt oppmerksom på at dette kan være tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner.

Ondansetron forårsaker en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 5.1). Etter markedsføring er det i tillegg rapportert tilfeller av Torsades de Pointes hos pasienter som bruker ondansetron. Unngå bruk av ondansetron hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom. Ondansetron bør administreres med forsiktighet hos pasienter som har eller kan utvikle forlengelse av QTc, inkludert pasienter med elektrolyttforstyrrelser, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier eller pasienter som tar andre legemidler som fører til QT-forlengelse eller elektrolyttforstyrrelser.

Tilfeller av myokardisk iskemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ondansetron. Hos enkelte pasienter viste symptomene seg umiddelbart etter at ondansetron ble gitt, særlig ved intravenøs administrering. Pasientene bør advares om tegn og symptomer på myokardisk iskemi.

Hypokalemi og hypomagnesemi bør korrigeres før administrering av ondansetron.

Etter markedsføring har det vært rapporter som beskriver pasienter med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevromuskulære forstyrrelser) etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) og serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRIer). Dersom samtidig behandling med ondansetron og andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, anbefales hensiktsmessig overvåking av pasienten.

Det er kjent at ondansetron øker transittiden i tykktarmen, og pasienter med tegn på subakutt intestinal obstruksjon bør derfor overvåkes etter administrering.

Hos pasienter som har gjennomgått halsmandelkirurgi, kan profylakse av kvalme og brekninger med ondansetron maskere en okkult blødning. Disse pasienter bør derfor følges nøye opp etter behandling med ondansetron.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per ampulle, og er så godt som ”natriumfritt”.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter som får ondansetron sammen med hepatotoksiske kjemoterapeutika bør overvåkes nøye med hensyn til nedsatt leverfunksjon.

Kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi (CINV)
Ved beregning av dosen basert på mg/kg og administrering av 3 doser med 4-timers intervall, vil den totale daglige dosen bli høyere enn ved én enkeltdose på 5 mg/m^2 etterfulgt av en peroral dose. Effekten av disse to doseringsregimene er ikke sammenlignet i kliniske studier. Sammenligning av ulike studier indikerer tilsvarende effekt for begge regimene (se pkt. 5.1).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes ikke holdepunkter for at ondansetron induserer eller hemmer metabolismen av andre legemidler som vanligvis administreres sammen med ondansetron. Spesifikke studier har vist at det

ikke er noen interaksjon når ondansetron administreres sammen med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseres av flere hepatiske cytokrom P-450-enzymer: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Ettersom ondansetron kan metaboliseres av flere ulike enzymer, kan hemming eller redusert aktivitet av ett enzym (f.eks. genetisk betinget CYP2D6-mangel) normalt kompenseres av andre enzymer, og bør resultere i liten eller ingen signifikant endring i total clearance av ondansetron eller doseringsbehov.

Forsiktighet bør utvises når ondansetron gis samtidig med legemidler som forlenger QT-intervallet og/eller forårsake elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Bruk av ondansetron sammen med legemidler som forlenger QT kan resultere i ytterligere QT-forlengelse. Samtidig bruk av ondansetron med kardiotoksiske legemidler (f.eks. antracykliner som doksorubicin, daunorubicin eller trastuzimab), antibiotika (som erytromycin), antimykotika (som ketokonazol), antiarytmika (som amiodaron) og betablokkere (som atenolol eller timolol) kan øke risikoen for arytmier (se pkt. 4.4).

Etter markedsføring har det vært rapporter som beskriver pasienter med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevromuskulære forstyrrelser) etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRIer og SNRIer) (se pkt. 4.4).

Apomorfin
Samtidig bruk av apomorfin er kontraindisert. Dette er basert på rapporter om uttalt hypotensjon og bevisstløshet når ondansetron ble administrert sammen med apomorfinhydroklorid.

Fenytoin, karbamazepin og rifampicin
Hos pasienter behandlet med potente CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin og rifampicin), økte oral clearance av ondansetron, og konsentrasjonen av ondansetron i blodet ble redusert.

Tramadol
Data fra små studier tyder på at ondansetron kan redusere den analgetiske effekten av tramadol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner
Fertile kvinner bør vurdere bruk av prevensjonsmidler.

Graviditet
Basert på erfaring fra humane epidemiologiske studier, kan ondansetron forårsake orofaciale misdannelser ved administrering i første trimester av graviditeten.
I en kohortstudie som inkluderte 1,8 millioner graviditeter, var bruk i første trimester assosiert med en økt risiko for leppespalter (3 ekstra tilfeller per 10 000 behandlede kvinner; justert relativ risiko; 1,24, (95% KI 1,03-1,48)).

Tilgjengelige epidemiologiske studier på hjertemisdannelser viser motstridende resultater. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte reproduksjonstoksiske effekter.

Ondansetron skal ikke brukes under første trimester av graviditeten.

Amming
Tester har vist at ondansetron utskilles i melk hos dyr som ammer. Det anbefales derfor at mødre som bruker ondansetron ikke ammer.

Fertilitet
Det er ingen informasjon om effekten av ondansetron på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I psykomotoriske tester har ondansetron ikke ført til nedsatt prestasjonsevne eller sedasjon. Ut ifra ondansetrons farmakologi, forventes ingen negative effekter på slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er angitt nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige (≥1/10), vanlige (≥1/100 til <1/10), mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100), sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000), svært sjeldne (<1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data. Svært vanlige, vanlige og mindre vanlige bivirkninger er vanligvis bestemt ut fra data fra kliniske studier, der det er tatt hensyn til insidensen for placebo. Sjeldne og svært sjeldne bivirkninger er vanligvis bestemt ut fra spontanrapportering etter markedsføring.

Frekvensene er estimert ved bruk av anbefalt standarddose av ondansetron i henhold til indikasjon og formulering. Bivirkningsprofilen hos barn og ungdom var sammenlignbar med det som sees hos voksne.

Svært vanlige (≥1/10)	**Vanlige** (≥1/100 til <1/10)	**Mindre vanlige** (≥1/1000 til <1/100)	**Sjeldne** (≥1/10 000 til <1/1000)	**Svært sjeldne** (<1/10 000)	**Ikke kjent**
Forstyrrelser i immunsystemet					
			Umiddelbare overfølsomhets-reaksjoner, noen ganger alvorlige, inkludert anafylaksi[1]		
Nevrologiske sykdommer					
Hodepine		Krampeanfall, bevegelsesforstyrrelser (inkludert ekstrapyramidale reaksjoner slik som dystoniske reaksjoner, okulogyre kriser og dyskinesi)[2]	Svimmelhet under rask intravenøs administrering		
Øyesykdommer					
			Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn), hovedsakelig under intravenøs administrering	Forbigående blindhet, hovedsakelig under intravenøs admini-strering[3]	
Hjertesykdommer					
		Arytmier, brystsmerter med eller uten ST-segmentdepresjon, bradykardi	QTc-forlengelse (inkludert torsades de pointes)		Myokard-isk iskemi (se punkt 4.4)
Karsykdommer					

	Varmefølelse eller flushing	Hypotensjon			
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum					
		Hikke			
Gastrointestinale sykdommer					
	Forstoppelse				
Sykdommer i lever og galleveier					
		Asymptomatiske økninger i leverfunksjons-tester[4]			
Hud- og underhudssykdommer					
				Toksisk huderupsjoner (inkludert toksisk epidermal nekrolyse)	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet					
	Lokale reaksjoner på i.v. injeksjons-stedet særlig ved gjentatt administrasjon				

[1] Anafylaksi kan være livstruende. Hypersensitivitetsreaksjoner ble også observert hos pasienter som har vist disse symptomene med andre selektive $5HT_3$-reseptorantagonister.
[2] Observert uten klare holdepunkter for vedvarende kliniske følgetilstander.
[3] De fleste rapporterte tilfellene av blindhet gikk over innen 20 minutter. De fleste av pasientene hadde fått kjemoterapeutika som inkluderte cisplatin. Enkelte tilfeller av forbigående blindhet ble rapportert å ha kortikal opprinnelse.
[4] Disse hendelsene ble hyppig rapportert hos pasienter som fikk kjemoterapi med cisplatin.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettstedet til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det er begrenset erfaring med overdosering av ondansetron. I de fleste tilfellene var symptomene tilsvarende de som er rapportert hos pasienter som har fått anbefalte doser (se pkt. 4.8). Tegn på overdosering som har vært rapportert omfatter synsforstyrrelse, kraftig forstoppelse, hypotensjon og en vasovagal episode med forbigående andre grads AV-blokk.

Ondansetron forårsaker en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet. Ved overdosering anbefales EKG-monitorering.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske tilfeller forenelige med serotonergt syndrom har blitt rapportert etter utilsiktet overdose av oralt ondansetron (overskredet estimert inntak på 4 mg/kg) hos spedbarn og barn i alderen 12 måneder til 2 år.

Behandling

Ettersom det ikke finnes et spesifikt antidot til ondansetron, bør alle tilfeller av mistenkt overdosering behandles med passende symptomatisk og støttende behandling.

Bruk av ipekakuana til å behandle overdosering med ondansetron er ikke anbefalt, da det er sannsynlig at pasienter ikke vil respondere på grunn av ondansetrons antiemetiske effekt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, Serotonin ($5HT_3$)-antagonister.
ATC-kode: A04AA01

Ondansetron er en potent, selektiv $5HT_3$ -reseptorantagonist.

Den eksakte virkningsmekanismen ved kontroll av kvalme og brekninger, er ikke kjent. Kjemoterapeutika og strålebehandling kan forårsake frigjøring av 5HT i tynntarmen som initierer brekningsrefleksen ved å aktivere afferente vagusnerver via $5HT_3$-reseptorer. Ondansetron blokkerer initiering av denne refleksen. Aktivering av afferente vagusnerver kan også forårsake frigjøring av 5HT i area postrema, lokalisert på bunnen av 4. ventrikkel, og dette kan også aktivere brekninger gjennom en sentralmekanisme. Effekten av ondansetron til behandling av kvalme og brekninger indusert av cytotoksisk kjemoterapi og strålebehandling skyldes sannsynligvis den antagonistiske effekten av $5HT_3$-reseptorer på nevroner som finnes både i det perifere og sentrale nervesystem. Virkningsmekanismen ved postoperativ kvalme og brekninger er ikke kjent, men skjer sannsynligvis på lignende måte som ved cytotoksisk indusert kvalme og brekninger.

Ondansetron forandrer ikke konsentrasjonen av prolaktin i plasma.
Ondansetrons rolle ved opiatindusert emese er ennå ikke klarlagt.

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebo- og aktiv kontrollert (moksifloksacin),"crossover"-studie med 58 friske, voksne menn og kvinner. Ondansetron ble gitt i doser på 8 mg og 32 mg som intravenøs infusjon over 15 minutter. Ved den høyeste testede dosen på 32 mg var den maksimale gjennomsnittlige forlengelsen av QTcF-intervallet 19,6 msek (øvre 90 % KI 21,5 msek) sammenlignet med placebo etter baseline-korreksjon. Ved den laveste testede dosen på 8 mg var den maksimale gjennomsnittlige forlengelsen av QTcF-intervallet 5,8 msek (øvre 90% KI 7,8 msek) sammenlignet med placebo etter baseline-korreksjon. I denne studien ble det ikke målt QTcF over 480 msek og ingen QTcF-forlengelse over 60 msek. Det ble ikke observert signifikante endringer i de målte PR- eller QRS-intervallene på EKG.

Pediatrisk populasjon

<u>Kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi (CINV)</u>

Effekten av ondansetron på kontroll av kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi ved kreft ble undersøkt i en dobbeltblindet, randomisert studie med 415 pasienter i alderen 1-18 år (S3AB3006). På dagene med kjemoterapi fikk pasientene enten ondansetron 5 mg/m^2 i.v. + ondansetron 4 mg peroralt etter 8-12 timer, eller ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + placebo peroralt etter 8-12 timer. Etter kjemoterapi fikk begge gruppene ondansetron sirup 4 mg 2 ganger daglig i 3 dager. Fullstendig kontroll av brekninger på verste dag ved kjemoterapi var 49 % (5 mg/m^2 i.v. + ondansetron 4 mg

peroralt) og 41 % (0,45 mg/kg i.v. + placebo peroralt). Det var ingen forskjell i samlet insidens eller egenskaper for bivirkningene mellom de to behandlingsgruppene.

En dobbeltblindet, randomisert placebokontrollert studie (S3AB4003) med 438 pasienter i alderen 1-17 år viste fullstendig kontroll av brekninger på verste dag ved kjemoterapi hos:

- 73 % av pasientene som fikk ondansetron 5 mg/m^2 sammen med deksametason 2-4 mg peroralt.
- 71 % av pasientene som fikk ondansetron sirup 8 mg sammen med deksametason 2-4 mg peroralt på dagene med kjemoterapi.

Etter kjemoterapi fikk begge gruppene ondansetron sirup 4 mg 2 ganger daglig i 2 dager.
Det var ingen forskjell i samlet insidens eller egenskaper for bivirkningene mellom de to gruppene.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i alderen 6-48 måneder ble undersøkt i en åpen, ikke-komparativ enkeltarmstudie (S3A40320). Alle barna fikk 3 doser ondansetron 0,15 mg/kg i.v. administrert 30 minutter før oppstart av kjemoterapi, og deretter 4 og 8 timer etter første dose. Fullstendig kontroll av brekninger ble oppnådd hos 56 % av pasientene.

En annen åpen, ikke-komparativ, enkeltarmstudie (S3A239) undersøkte effekten av én dose ondansetron 0,15 mg/kg i.v., etterfulgt av 2 perorale doser med ondansetron 4 mg hos barn <12 år og 8 mg hos barn ≥12 år (totalt antall barn n = 28). Fullstendig kontroll avbrekninger ble oppnådd hos 42 % av pasientene.

Postoperativ kvalme og brekninger (PONV)

Effekten av en enkeltdose ondansetron til forebygging av postoperativ kvalme og brekninger ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 670 barn i alderen 1-24 måneder (alder etter unnfangelse ≥44 uker, vekt ≥3 kg). De inkluderte pasientene skulle gjennomgå elektiv kirurgi med generell anestesi og hadde en ASA-status ≤ III. En enkeltdose ondansetron på 0,1 mg/kg ble administrert innen 5 minutter etter induksjon av anestesi. Andelen pasienter som opplevde minst én episode med brekninger i løpet av 24 timer (ITT) var større for pasienter som fikk placebo enn for de som fikk ondansetron (28 % vs. 11 %, p <0,0001).

Fire dobbeltblindede, placebokontrollerte studier ble utført med 1469 gutter og jenter (i alderen 2-12 år) som fikk generell anestesi. Pasientene ble randomisert til enten intravenøse enkeltdoser med ondansetron (0,1 mg/kg for pediatriske pasienter som veide ≤40 kg, 4 mg for pediatriske pasienter som veide >40 kg, antall pasienter = 735) eller placebo (antall pasienter = 734). Studielegemidlet ble administrert over minst 30 sekunder, umiddelbart før eller etter induksjon av anestesi. Ondansetron var signifikant mer effektivt enn placebo i å forebygge kvalme og brekninger. Resultatene fra disse studiene er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Profylakse og behandling av PONV hos pediatriske pasienter – Behandlingsrespons over 24 timer.

Studie	Endepunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-verdi
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	Ingen kvalme	64	51	0,004
S3GT11	Ingen brekninger	60	47	0,004

CR = Ingen emetiske episoder, behandling eller seponering

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Ondansetrons farmakokinetiske egenskaper er uendret ved gjentatt dosering. Det er ikke påvist noen direkte korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon og antiemetisk effekt.

Absorpsjon
En intravenøs infusjon av 4 mg ondansetron som gis i løpet av 5 minutter, resulterer i en maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 65 ng/ml.

Distribusjon
Fordelingen av ondansetron etter peroral, intramuskulær (i.m.) og intravenøs (i.v.) administrering tilsvarer et distribusjonsvolum ved steady state på ca. 140 liter. Likeverdig systemisk eksponering oppnås etter i.m. og i.v. administrering av ondansetron.
Ondansetron har ikke høy proteinbindingsgrad (70-76 %).

Biotransformasjon
Ondansetron elimineres fra den systemiske sirkulasjon hovedsakelig via flere forskjellige hepatiske enzymsystemer. Fravær av enzymet CYP2D6 (debrisokvin polymorfisme) påvirker ikke farmakokinetikken til ondansetron.

Eliminasjon
Mindre enn 5 % av den absorberte dosen utskilles uforandret gjennom urin. Halveringstiden er ca. 3 timer.

Spesielle pasientpopulasjoner

Kjønnsforskjeller
Fordelingen av ondansetron var ulik for kjønnene ved at kvinner har en hurtigere og høyere absorpsjon etter peroral dosering samt redusert systemisk clearance og distribusjonsvolum (vektjustert).

Barn og ungdom (1 måned-17 år)
Hos pediatriske pasienter i alderen 1-4 måneder (n = 19) som gjennomgikk kirurgi, var clearance normalisert etter kroppsvekt ca. 30 % langsommere enn hos pasienter i alderen 5-24 måneder (n = 22), men sammenlignbar med pasienter i alderen 3-12 år. Gjennomsnittlig halveringstid var 6,7 timer for pasientpopulasjonen i alderen 1-4 måneder, sammenlignet med 2,9 timer for pasienter i alderen 5-24 måneder og 3-12 år. Forskjellene i farmakokinetiske parametre for pasientpopulasjonen i alderen 1-4 måneder kan delvis forklares ved en høyere prosentandel total mengde kroppsvæske hos nyfødte og spedbarn og et høyere distribusjonsvolum for vannløselige legemidler som ondansetron.

Hos pediatriske pasienter i alderen 3-12 år som gjennomgikk elektiv kirurgi under generell anestesi, var de absolutte verdier for clearance og distribusjonsvolum av ondansetron redusert sammenlignet med verdiene hos voksne pasienter.. Begge parametrene økte lineært med kroppsvekt, og ved 12-års alder nærmet verdiene seg verdiene for unge voksne. Når clearance og distribusjonsvolum ble normalisert etter kroppsvekt, var verdiene for disse parametrene tilsvarende i de ulike aldersgruppene. Bruk av vektbasert dosering kompenserer for aldersrelaterte endringer, og er effektiv for å normalisere systemisk eksponering hos pediatriske pasienter.

En populasjonsfarmakokinetisk analyse ble gjort med 428 personer (kreftpasienter, kirurgiske pasienter og friske frivillige) i alderen 1 måned - 44 år, etter intravenøs administrering av ondansetron. Basert på denne analysen var systemisk eksponering (AUC) for ondansetron etter peroral eller intravenøs dosering hos barn og ungdom sammenlignbar med AUC hos voksne, med unntak av spedbarn i alderen 1-4 måneder. Volum var relatert til alder og var lavere hos voksne enn hos spedbarn og barn. Clearance var relatert til vekt men ikke til alder, med unntak av spedbarn i alderen 1-4 måneder. Det er vanskelig å konkludere om hvorvidt en ytterligere reduksjon i clearance var relatert til alder hos spedbarn 1-4 måneder, eller om det kun var naturlig variasjon på grunn av det lave antallet personer som ble undersøkt i denne aldersgruppen. Siden pasienter <6 måneder kun vil få enkeltdoser ved PONV, er redusert clearance sannsynligvis ikke klinisk relevant.

Eldre

Tidlig fase I studier av eldre friske frivillige, viste en svak aldersrelatert reduksjon i clearance og en økning i halveringstiden av ondansetron. Men store individuelle forskjeller mellom forsøkspersonene resulterte i betydelig overlapping i farmakokinetiske parametre mellom unge (< 65 år) og eldre personer (≥ 65 år). Det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet og effekt mellom unge og eldre kreftpasienter som deltok i CINV kliniske studier for å underbygge en annen doseringsanbefaling til eldre. Basert på nyere ondansetron plasmakonsentrasjoner og eksponering-respons modellering, forventes en større effekt på QTcF hos pasienter ≥ 75 år sammenlignet med yngre voksne. Spesifikk doseringsinformasjon er angitt for pasienter over 65 år og over 75 år (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-60 ml/minutt) ble både systemisk clearance og distribusjonsvolum redusert etter i.v. administrering av ondansetron, og dette resulterte i en liten, men ikke klinisk signifikant økning av eliminasjonshalveringstid (5,4 timer). En studie med pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som krevde regelmessig hemodialyse, (studien utført mellom dialysene) viste at ondansetrons farmakokinetikk hovedsakelig var uforandret etter i.v. administrering.

Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, var systemisk clearance av ondansetron vesentlig redusert og eliminasjonshalveringstiden forlenget (15-32 timer).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensial og reproduksjonstoksisitet.

Ondansetron og dets metabolitter ble akkumulert i rottemelk i et melk/plasma forhold på 5,2:1.

En studie med humane, klonede ionekanaler fra hjertet viste at ondansetron har potensial til å påvirke repolarisering av hjertet ved å blokkere hERG kaliumkanaler. Klinisk relevans av dette funnet er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid
Natriumsitratdihydrat
Sitronsyremonohydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ondansetron Fresenius Kabi injeksjonsvæske skal ikke administreres i samme sprøyte eller infusjonssett som andre legemidler.

Ondansetron Fresenius Kabi injeksjonsvæske skal kun blandes med de infusjonsoppløsningene som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet:
4 år

Injeksjon:
Etter anbrudd skal legemidlet brukes umiddelbart.

Infusjon
Kjemisk og fysikalsk stabilitet ved bruk er vist i 48 timer ved 25 °C med oppløsningene angitt under pkt. 6.6.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før bruk. Disse skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen er foretatt under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

Fortynnet oppløsning skal oppbevares beskyttet mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar ampulle av glass Type I

2 ml:
Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 ampuller.

4 ml:
Pakningsstørrelser: 1, 5 og 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml kan fortynnes med følgende infusjonsvæsker:
Natriumkloridoppløsning 9 mg/ml (0,9 % w/v)
Glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 % w/v)
Mannitoloppløsning 100 mg/ml (10 % w/v)
Ringer-laktat oppløsning

Fortynnet oppløsning skal oppbevares beskyttet mot lys.

OBS:
Ampuller med Ondansetron Fresenius Kabi injeksjonsvæske skal ikke autoklaveres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Fresenius Kabi Norge AS

Postboks 430
NO-1753 HALDEN

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

06-3900

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.09.2006
Dato for siste fornyelse: 07.03.2010

10. OPPDATERINGSDATO

29.03.2022