

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml infusionsvätska, lösning

Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml infusionsvätska, lösning

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,08 mg ondansetron (som hydrokloriddihydrat).

1 flaska med 50 ml innehåller 4 mg ondansetron.

1 flaska med 100 ml innehåller 8 mg ondansetron.

Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml infusionsvätska, lösning

1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,16 mg ondansetron (som hydrokloriddihydrat).

1 flaska med 50 ml innehåller 8 mg ondansetron.

Hjälpämne med känd effekt

1 ml lösning innehåller 3,57 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning, praktiskt taget fri från partiklar.

pH: 3,3–4,0

Osmolalitet: 270–330 mosmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Ondansetron Fresenius Kabi är indicerat för behandling av illamående och kräkningar inducerat av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling.

Ondansetron Fresenius Kabi är även indicerat som profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrisk population:

Ondansetron Fresenius Kabi är indicerat för behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi (CINV) för barn som är 6 månader och äldre, samt för profylax och behandling av PONV hos barn som är 1 månad och äldre.

4.2 Dosering och administreringsätt

För intravenös infusion.

Dosering

Illamående och kräkningar inducerat av kemoterapi och strålbehandling

Vuxna

Den emetogena potentialen av cancerbehandlingen beror på dosen samt vilken kombination av kemoterapi och strålbehandling som används. Administreringsväg och dosen av Ondansetron Fresenius Kabi bör vara flexibla i intervallet 8–32 mg per dag och vald enligt nedan.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling

Ondansetron kan administreras intravenöst eller oralt till patienter som erhåller emetogen kemoterapi eller strålbehandling.

Den rekommenderade dosen av ondansetron är 8 mg administrerat som intravenös infusion under 15 minuter omedelbart före behandling.

Oral eller rektal behandling rekommenderas för att undvika fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna.

För oral eller rektal administrering av ondansetron se produktresumé för ondansetron tabletter respektive suppositorier.

Högemetogen kemoterapi t.ex. hög dos av cisplatin

Ondansetron Fresenius Kabi kan ges som en singelinfusion på 8 mg givet intravenöst under 15 minuter omedelbart före kemoterapi. Doser högre än 8 mg och upp till maximalt 16 mg ondansetron ska infunderas under minst 15 minuter. En engångsdos på mer än 16 mg får inte ges på grund av ökad risk för dosberoende QT-förlängning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Vid högemetogen kemoterapi kan en dos på 8 mg ges som intravenös infusion under 15 minuter omedelbart före kemoterapi, följt av två ytterligare intravenösa doser på 8 mg med 4 timmars mellanrum eller en kontinuerlig infusion i hastigheten 1 mg/timme i upp till 24 timmar.

Vid högemetogen kemoterapi kan effekten av Ondansetron Fresenius Kabi förstärkas genom tillägg av 20 mg dexametasonnatriumfosfat som intravenös engångsdos omedelbart före kemoterapi.

Oral eller rektal behandling rekommenderas för att skydda mot fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna.

För oral eller rektal administrering av ondansetron se produktresumé för ondansetron tabletter respektive suppositorier.

Pediatrisk population

CINV hos barn 6 månader och äldre samt ungdomar:

Dosering för CINV kan räknas ut baserat på kroppsytan (body surface area, BSA) eller vikt – se nedan. I kliniska studier på barn gavs ondansetron som intravenös infusion utspädd i 25–50 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska under minst 15 minuter. Eftersom detta läkemedel är en redan utspädd lösning av ondansetron, färdig att använda, behövs ingen ytterligare spädning.

Viktbaserad dosering ger högre daglig total dos än BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi ska ges som intravenös infusion under minst 15 minuter.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier på barn av ondansetron för profylax av kemoterapiinducerad fördröjt eller förlängt illamående och kräkningar.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier avseende användning av ondansetron för behandling av illamående och kräkningar i samband med strålbehandling hos barn.

BSA-baserad dosering:

Ondansetron Fresenius Kabi ska ges som en intravenös engångsdos om 5 mg/m² omedelbart före kemoterapi. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

Oral dosering kan starta 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar. Se tabell 1 nedan.

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

Tabell 1: BSA-baserad dosering vid kemoterapiinducerat illamående och kräkningar - barn
≥ 6 månader och ungdomar^a

BSA	Dag 1 ^{b, c}	Dag 2-6 ^c
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg sirap efter 12 timmar	2 mg sirap var 12:e timme
≥ 0,6 m ² till ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	4 mg sirap eller tablett var 12:e timme
> 1,2 m ²	5 mg/m ² eller 8 mg i.v plus 8 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	8 mg sirap eller tablett var 12:e timme

a Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.

b Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

c Den totala dosen under 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Kroppsviktbaserad dosering:

Viktbaserad dosering ger högre total dygnsdos jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi ska ges som en intravenös engångsdos om 0,15 mg/kg omedelbart före kemoterapi. Den intravenösa engångsdosen får inte överstiga 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges i 4-timmars intervall. Den totala dosen under 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Oral dosering kan starta 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar. Se tabell 2 nedan.

Tabell 2: Kroppsviktbaserad dosering vid kemoterapiinducerat illamående och kräkningar - barn
≥ 6 månader och ungdomar^a

Kroppsvikt	Dag 1 ^{b, c}	Dag 2-6 ^c
≤ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v var 4:e timme	2 mg sirap var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v var 4:e timme	4 mg sirap eller tablett var 12:e timme

a Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.

b Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

c Den totala dosen under 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Äldre:

Samtliga intravenösa doser ska ges som infusion under minst 15 minuter.

För patienter mellan 65 och 74 års ålder kan doseringen för vuxna följas.

För patienter 75 år och äldre ska den initiala intravenösa dosen Ondansetron Fresenius Kabi inte överstiga 8 mg.

Den initiala dosen på 8 mg kan följas av två ytterligare intravenösa doser på 8 mg givna med minst 4 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dygnsdos, doseringsintervall eller administreringsväg krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance av ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Hos dessa patienter ska en total daglig dos på 8 mg inte överskridas.

Patienter med nedsatt spartein-/debrisokinmetabolism

Eliminationshalveringstiden för ondansetron är oförändrad hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen erhålls ingen skillnad beträffande grad av exponering av läkemedlet vid upprepad dosering jämfört med normalpopulationen. Ingen justering av dygnsdos eller doseringsintervall krävs.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Vuxna:

Förebyggande av PONV

För att förebygga postoperativt illamående och kräkningar är den rekommenderade dosen Ondansetron Fresenius Kabi en engångsdos på 4 mg som administreras vid inducering av anestesi.

Behandling av PONV

För behandling av PONV rekommenderas en engångsdos på 4 mg.

Pediatrik population:

Postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad och ungdomar

För att förebygga PONV hos pediatrika patienter som har genomgått kirurgi under allmän anestesi kan en engångsdos Ondansetron Fresenius Kabi administreras i dosen 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, under eller efter inducering av anestesi.

För behandling av PONV efter kirurgi hos pediatrika patienter som har genomgått kirurgi under allmän anestesi kan en engångsdos Ondansetron Fresenius Kabi administreras i dosen 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

Det finns inga data angående användning av ondansetron som behandling av postoperativt illamående till barn under 2 år.

Äldre:

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Ondansetron Fresenius Kabi som profylax och vid behandling av PONV till äldre, men hos patienter över 65 år som erhåller kemoterapi tolereras ondansetron väl.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dygnsdos, doseringsintervall eller administreringsväg krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance av ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Hos dessa patienter ska en total daglig dos på 8 mg (oralt eller parenteralt) inte överskridas.

Patienter med nedsatt spartein-/debrisokinmetabolism

Eliminationshalveringstiden för ondansetron är oförändrad hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen erhålls ingen skillnad beträffande grad av exponering av läkemedlet vid upprepad dosering jämfört med normalpopulationen. Ingen justering av dygnsdos eller doseringsintervall krävs.

Administreringssätt

Intravenös användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av apomorfin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som tidigare reagerat mot selektiva 5HT₃-receptorantagonister.

Respiratoriska reaktioner ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma dem som förstadiet till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt (se avsnitt 5.1). Dessutom har fall av torsades de pointes rapporterats efter marknadsintroduktion hos patienter som använder ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör administreras med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla ett förlängt QTc, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som kan orsaka QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Fall av myokardischemi har rapporterats hos patienter som behandlats med ondansetron. Hos vissa patienter, särskilt vid intravenös administrering, uppträdde symtom omedelbart efter administrering av ondansetron. Patienterna bör uppmärksammas på tecken och symtom på myokardischemi.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetronadministrering.

Efter marknadsintroduktion har det förekommit rapporter om beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad rekommenderas att patienten observeras.

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

Hos patienter som genomgått adenotonsillär kirurgi kan profylax för illamående och kräkningar med ondansetron maskera en dold blödning. Därför bör dessa patienter noga följas upp efter behandling med ondansetron.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 357 mg natrium per 100 ml flaska, motsvarande 17,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 178,5 mg natrium per 50 ml flaska, motsvarande 8,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrisk population:

Pediatriska patienter som får ondansetron tillsammans med hepatotoxiska kemoterapeutiska medel bör övervakas noga för nedsatt leverfunktion.

CINV

Vid beräkning av dosen baserad på mg/kg och administrering av tre doser med 4 timmars intervall, kommer den totala dagliga dosen vara högre än om en enda dos på 5 mg/m² följs av en oral dos ges.

Någon jämförelse av effekten mellan dessa två olika doseringssätt har inte utförts i kliniska prövningar. En jämförelse mellan studier indikerar liknande effekt för båda doseringssätt (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga bevis som tyder på att ondansetron skulle inducera eller inhibera metabolismen av andra läkemedel som ofta administreras tillsammans med ondansetron. Specifika studier har visat att det inte förekommer interaktioner när ondansetron administreras tillsammans med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 enzymer: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Eftersom ondansetron kan metaboliseras av flera olika enzymer kan inhibition eller reducerad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetiskt betingad CYP2D6-brist) vanligtvis kompenseras av andra enzymer och därför förväntas liten eller ingen signifikant förändring av totalt clearance av ondansetron eller dosbehov.

Försiktighet bör iakttas när ondansetron administreras med läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4).

Användning av ondansetron med QT-förlängande läkemedel kan resultera i ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner såsom doxorubicin, daunorubicin eller trastuzumab), antibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika (t.ex. ketokonazol), antiarytmika (t.ex. amiodaron) och betablockerare (t.ex. atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmier. (Se avsnitt 4.4).

Efter marknadsintroduktion har det har förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inkluderande SSRI- och SNRI-läkemedel). (Se avsnitt 4.4)

Apomorfin

Baserat på rapporter om kraftig hypotoni och medvetslöshet när ondansetron administrerades med apomorfihydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

Hos patienter som behandlas med potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oralt clearance av ondansetron samt minskade koncentrationen av ondansetron i blodet.

Tramadol

Data från mindre studier indikerar att ondansetron kan reducera den analgetiska effekten av tramadol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka orofaciala missbildningar vid administrering under graviditetens första trimester.

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

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

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Studier visar att ondansetron passerar till modersmjölk hos diande djur. Det rekommenderas därför att mödrar som erhåller ondansetron inte ammar.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekterna av ondansetron på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ondansetron Fresenius Kabi har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

I psykomotoriska tester försämrar inte ondansetron prestanda eller orsakar sedering. Inga skadliga effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till farmakologin hos ondansetron.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs i beaktande. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontana uppgifter efter marknadsintroduktion.

Följande frekvenser är en uppskattning vid användning av rekommenderade standarddoser av ondansetron enligt indikation och formulering. Biverkningsprofilen hos barn och ungdomar var jämförbar med den hos vuxna.

<u>Mycket vanliga</u> $\geq 1/10$	<u>Vanliga</u> $\geq 1/100$, $< 1/10$	<u>Mindre vanliga</u> $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$	<u>Sällsynta</u> $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$	<u>Mycket sällsynta</u> $< 1/10\,000$	<u>Ingen känd frekvens</u>
Immunsystemet					
			Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi ¹		
Centrala och perifera nervsystemet					
Huvudvärk		Kramper, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi) ²	Yrsel vid snabb intravenös administrering		
Ögon					
			Övergående synstörningar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid	Övergående blindhet huvudsakligen vid intravenös	

<u>Mycket vanliga</u> ≥ 1/10	<u>Vanliga</u> ≥ 1/100, < 1/10	<u>Mindre vanliga</u> ≥ 1/1 000, < 1/100	<u>Sällsynta</u> ≥ 1/10 000, < 1/1 000	<u>Mycket sällsynta</u> < 1/10 000	<u>Ingen känd frekvens</u>
			intravenös administrering	administrering ³	
Hjärtat					
		Arytmi, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, bradykardi	QTc- förlängning (inklusive torsades de pointes)		Myokardisch emi (se avsnitt 4.4)
Blodkär					
	Känsla av värme eller rodnad	Hypotoni			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					
		Hicka			
Magtarmkanalen					
	Förstoppning				
Lever och gallvägar					
		Asymtomatisk förhöjning av leverfunktionstest ⁴			
Hud och subkutan vävnad					
				Toxiska hudutslag (inklusive toxisk epidermal nekrolys)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
	Lokala reaktioner vid i.v.injektionsstället särskilt vid upprepad administrering				

1. Anafylaxi kan vara livshotande. Överkänslighetsreaktioner har också observerats hos patienter som har visat dessa symtom med andra selektiva 5HT₃-antagonister.
2. Observerats utan definitiva tecken på bestående kliniska följdtilstånd.
3. Majoriteten av rapporterade fall av blindhet gick över inom 20 minuter. De flesta hade fått kemoterapeutiska medel, inklusive cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.
4. Dessa händelser observerades vanligen hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med ondansetron. I majoriteten av fallen var symtomen liknande dem som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderade doser (se avsnitt 4.8). Symtom som har rapporterats är synstörningar, kraftig förstoppning, hypotoni samt en vasovagal episod med övergående AV-block av grad II.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG-övervakning rekommenderas i händelse av överdosering.

Pediatrisk population

Pediatriska fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats efter oavsiktliga orala överdoseringar av ondansetron (överstigande uppskattat intag på 4 mg/kg) hos spädbarn och barn mellan 12 månader och 2 år.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron, därför ska symtomatisk och understödande behandling ges vid behov i fall av misstänkt överdosering.

Användningen av ipecacuanha (kräkrot) för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte, eftersom patienter sannolikt inte skulle svara på grund av ondansetrans antiemetiska effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin (5HT₃)-receptorantagonister.
ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent, mycket selektiv 5HT₃-receptorantagonist. Den exakta verkningsmekanismen för den antiemetiska effekten är inte känd. Kemoterapeutiska medel och strålbehandling kan orsaka frisättning av 5-HT i tunntarmen, vilket sätter igång en kräkreflex genom aktivering av vagala afferenta nerver via 5HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktivering av vagala afferenta nerver kan också orsaka frisättning av 5-HT i area postrema belägen på botten av den fjärde hjärnventrikeln vilket kan framkalla illamående genom en central mekanism. Effekten av ondansetron för behandling av illamående och kräkningar på grund av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling beror antagligen på den antagonistiska effekten på 5HT₃-receptorer på neuron belägna både i det perifera och centrala nervsystemet.

Verkningsmekanismen vid postoperativt illamående och kräkningar är inte känd men kan vara liknande den vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.

Ondansetron förändrar inte koncentrationen av prolaktin i plasma.

Ondansetrans roll vid användning mot opiatinducerat illamående har ännu inte fastställts.

QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossover-studie med aktiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska vuxna män och

kvinnor. I studien administrerades ondansetron i doser om 8 mg och 32 mg som intravenös infusion under 15 minuter. Vid den högsta testade dosen på 32 mg, var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 19,6 (21,5) millisekunder. Vid den lägsta testade dosen på 8 mg var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) millisekunder. I studien registrerades inga QTcF-mätningar större än 480 millisekunder och ingen QTcF-förlängning var större än 60 millisekunder. Inga signifikanta förändringar sågs i uppmätt EKG-PR- eller QRS-intervall.

Pediatrisk population

CINV

Effekten av ondansetron vid kontroll av emes och illamående som orsakas av kemoterapi för behandling av cancer bedömdes i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar kemoterapi gavs fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt efter 8–12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt efter 8–12 timmar. Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig kontroll av emes på värsta dagen av kemoterapi var 49 % (5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt). Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Det fanns ingen skillnad i den totala förekomsten eller typ av biverkningar mellan de två behandlingsgrupperna.

En dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldern 1 till 17 år visade fullständig kontroll av emes på värsta dagen av kemoterapi hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m² tillsammans med 2 till 4 mg dexametason oralt
- 71 % av patienterna när ondansetron gavs som sirap i en dos av 8 mg tillsammans med 2 till 4 mg dexametason oralt på dagarna med kemoterapi.

Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 2 dagar. Det fanns ingen skillnad i den totala förekomsten eller typ av biverkningar mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron på 75 barn i åldern 6 till 48 månader undersöktes i en öppen, icke-jämförande, enarmad studie (S3A40320). Alla barn fick tre 0,15 mg/kg doser av intravenöst ondansetron, administrerat 30 minuter före början av kemoterapi och sedan vid fyra och åtta timmar efter den första dosen. Fullständig kontroll av emes uppnåddes hos 56 % av patienterna.

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

PONV

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

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

Tabell 3 Profylax och behandling av PONV hos pediatrika patienter - Behandlingssvar under 24 timmar

Studie	Endpoint	Ondansetron %	Placebo %	p-värde
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	inget illamående	64	51	0,004
S3GT11	ingen emes	60	47	0,004

CR = inga episoder av kräkningar, ingen akut insatt medicinering och ingen som lämnade studien

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade vid upprepad dosering. Någon direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte visats.

Absorption

En intravenös infusion av 4 mg ondansetron givet under 5 minuter resulterar i en maximal plasmakoncentration på ca 65 ng/ml.

Distribution

Fördelningen av ondansetron efter oral, intramuskulär (i.m.) och intravenös (i.v.) administrering är likartad med en distributionsvolym vid steady state på ca 140 liter. Den systemiska exponeringen vid i.m. och i.v. administrering av ondansetron är likvärdig.

Ondansetron har ingen hög proteinbindningsgrad (70–76 %).

Metabolism

Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst genom hepatisk metabolism via flera olika enzym. Frånvaro av enzymet CYP2D6 (debrisokinpolymorfism) har ingen betydelse för farmakokinetiken av ondansetron.

Eliminering

Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad via urinen. Den terminala halveringstiden är ca 3 timmar.

Särskilda patientpopulationer

Könsskillnader

Fördelningen av ondansetron skilde sig mellan könen. Kvinnor hade snabbare och högre grad av absorption efter en oral dosering samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (viktjusterat).

Barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år)

Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 4 månader ($n = 19$) som genomgick kirurgi, var viktnormaliserad clearance ungefär 30 % långsammare än hos patienter mellan 5 och 24 månader ($n = 22$), men jämförbar med patienter i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden i patientpopulationen 1 till 4 månader rapporterades vara i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter som var 5–24 månader och 3–12 år gamla. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar i 1–4 månaders patientpopulationen kan delvis förklaras av den högre andelen vatten i kroppen hos nyfödda och spädbarn samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel såsom ondansetron.

Hos barn i åldern 3 till 12 år som genomgick elektiv kirurgi med allmän narkos, var de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron reducerade i jämförelse med värden för vuxna patienter. Båda parametrarna ökade på ett linjärt sätt med vikt och vid 12 års ålder närmade sig värdena de för yngre vuxna. När clearance och distributionsvolym normaliserades med kroppsvikten var värdena för dessa parametrar likartade mellan de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektivt för att normalisera systemisk exponering hos pediatrika patienter.

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes på 428 patienter (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys var systemisk exponering (AUC) av ondansetron efter oral eller intravenös behandling hos barn och ungdomar jämförbart med vuxna, med undantag för spädbarn i åldern 1 till 4 månader. Distributionsvolym var relaterat till ålder och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt men inte ålder med undantag för spädbarn i åldern 1–4 månader. Det är svårt att avgöra om det fanns en ytterligare minskning av clearance relaterat till ålder hos spädbarn från 1 till 4 månader eller om det bara var normala variationer på grund av det låga antalet patienter som studerats i denna åldersgrupp. Eftersom patienter yngre än 6 månaders ålder bara kommer få en enda dos i PONV är minskat clearance sannolikt inte kliniskt relevant.

Äldre

Tidiga fas I-studier på friska frivilliga äldre visade en liten åldersrelaterad minskning av clearance och ökning av halveringstiden för ondansetron. Stora individuella skillnader resulterade dock i en påtaglig överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 års ålder) och äldre (≥ 65 års ålder) individer och inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska studier på CINV som stödjer en annan dosering för äldre. Senare plasmakoncentrationsmodeller och dos-responsmodeller för ondansetron förutspår en större effekt på QTcF för patienter ≥ 75 års ålder jämfört med unga vuxna. Information om specifik intravenös dosering för patienter över 65 års ålder och över 75 års ålder finns (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–60 ml/min) hade reducerad systemisk clearance och distributionsvolym efter i.v. administrering av ondansetron, vilket resulterade i en liten, men ej kliniskt signifikant, ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med gravt nedsatt njurfunktion som regelbundet fick hemodialys (studien utfördes mellan dialystillfällena) visade att farmakokinetiken av ondansetron i princip var oförändrad efter intravenös administrering.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion var systemisk clearance av ondansetron markant reducerad och eliminationshalveringstiden förlängd (15–32 timmar).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

En studie på klonade humana kardiella jonkanaler visar att ondansetron har förmåga att påverka hjärtats repolarisation genom blockad av hERG-kaliumkanaler vid kliniskt relevanta koncentrationer.

Dosberoende QT-förlängning har observerats i en grundlig QT-studie hos frivilliga försökspersoner (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper – QT-förlängning).

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kaniner visade ingen indikation på skadlig effekt på fostret när ondansetron administrerades under organogenesen i doser om ungefär 6 gånger respektive 24 gånger den maximala rekommenderade humana perorala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytan.

I embryofetala utvecklingsstudier på råttor och kaniner fick dräktiga djur orala doser av ondansetron upp till 15 mg/kg/dag respektive 30 mg/kg/dag, under organogenesperioden. Med undantag av en liten minskning av kroppsviktökningen hos kaninhonorna, fanns inga signifikanta effekter av ondansetron på de dräktiga djuren eller utvecklingen av deras avkomma. Vid doser på 15 mg/kg/dag hos råttor och 30 mg/kg/dag hos kaniner, var honornas dos ungefär 6 respektive 24 gånger den maximala rekommenderade humana perorala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytan.

I en pre- och postnatal utvecklingstoxikologisk studie fick dräktiga råttor orala doser av ondansetron upp till 15 mg/kg/dag från dag 17 av dräktigheten till dag 21 efter kull. Med undantag av en liten minskning av kroppsviktökningen hos honorna, fanns inga signifikanta effekter av ondansetron på de dräktiga råttorna och den pre- och postnatala utvecklingen av deras avkomma, inklusive reproduktiv förmåga hos den parade F1-generationen. Vid doser på 15 mg/kg/dag hos råttor var honornas dos ungefär 6 gånger den maximala rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytan.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ondansetron Fresenius Kabi infusion bör endast blandas med de infusionslösningar som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad
3 år

Efter första öppnande:
Efter första öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara flaskorna i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

LDPE-flaskor förslutna med ett lock med en gummiskiva vilken möjliggör införande av nålen.

1 flaska innehåller:

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml: 50 ml, 100 ml

Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml: 50 ml

Förpackningsstorlekar:

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml: 1, 10, 20, 40

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Lösningen ska visuellt inspekteras före användning. Endast lösning som är klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar ska användas.

Kompatibilitet med andra läkemedel: Följande läkemedel kan administreras samtidigt med Ondansetron Fresenius Kabi via Y-porten på infusionssetet med ondansetron. Generellt har kompatibilitet visats i upp till 1 timme. Dock behöver rekommendationer från tillverkarna av läkemedlen som ska administreras samtidigt tas i beaktande.

Cisplatin: Koncentrationer upp till 0,48 mg/ml (t.ex. 240 mg i 500 ml).

5-fluorouracil: Koncentrationer upp till 0,8 mg/ml (400 mg i 500 ml) administrerat i en hastighet av minst 20 ml per timme (500 ml per 24 timmar). Högre koncentrationer av 5-fluorouracil kan orsaka utfällningar av ondansetron. Infusionen med 5-fluorouracil kan innehålla upp till 0,045 % w/v magnesiumklorid utöver andra hjälpämnen som visats kompatibla.

Karboplatin: Koncentrationer upp till 10 mg/ml (t.ex. 1000 mg i 100 ml).

Etoposid: Koncentrationer upp till 0,25 mg/ml (t.ex. 250 mg i 1 liter).

Ceftazidim: Kompatibilitet har visats för 2000 mg rekonstituerad med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (100 mg/ml) och 2000 mg rekonstituerad med 10 ml vatten för injektionsvätskor (200 mg/ml).

Cyklofosfamid: Kompatibilitet har visats för 1000 mg rekonstituerad med 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (20 mg/ml).

Doxorubicin: Koncentrationer upp till 2 mg/ml (t.ex. 100 mg i 50 ml)

Dexametason: Kompatibilitet mellan dexametasonnatriumfosfat i koncentrationer upp till 4 mg/ml och ondansetron har demonstrerats vilket stödjer administrering av dessa läkemedel genom samma infusionsset.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml infusionsvätska, lösning: 61556

Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml infusionsvätska, lösning: 61557

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-08-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-02-13