

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Kalceks 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml lösning innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 2 mg ondansetron.

Varje ampull à 2 ml lösning innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 4 mg ondansetron.

Varje ampull à 4 ml lösning innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 8 mg ondansetron.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml lösning innehåller 3,52 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning (inj./inf.).

Klar, färglös lösning, fria från synliga partiklar.

Osmolalitet 270-310 mOsmol/kg.

Lösningens pH: 3,0-4,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Ondansetron är avsett för behandling av illamående och kräkningar som orsakas av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling samt för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

Pediatrisk population

Hos barn äldre än 6 månader samt ungdomar är ondansetron avsett för behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi.

Hos barn äldre än 1 månad samt ungdomar är ondansetron avsett för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Cancerbehandlingens emetogena effekt varierar med doseringen och vilken behandlingsregim som används. Doseringsregim väljs utifrån graden av illamående hos patienten.

Ondansetron finns också tillgänglig för oral administrering, vilket gör att behandlingen kan individanpassas. För oral administrering, hänvisas till produktinformationen för respektive beredningsform.

Vuxna

Illamående och kräkningar som orsakats av kemoterapi eller strålbehandling

Rekommenderad dos är 8 mg ondansetron intravenöst (i.v.) eller intramuskulärt (i.m.) omedelbart före kemoterapi eller strålbehandling.

Vid högemetogen kemoterapi kan en startdos på högst 16 mg infunderas intravenöst under minst 15 minuter.

En engångsdos får inte överstiga 16 mg på grund av en dosberoende förhöjning av risken för förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.4).

Vid högemetogen kemoterapi kan effekten av ondansetron förstärkas genom tillägg av 20 mg dexametasonnatriumfosfat som en engångsdos omedelbart före kemoterapi.

Intravenösa doser över 8 mg och upp till en högsta dos på 16 mg måste spädas i 50-100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under minst 15 minuter.

Ondansetron doser på 8 mg eller mindre behöver inte spädas och kan ges som långsam intramuskulär injektion eller intravenös infusion under minst 30 sekunder.

Den inledande dosen ondansetron kan följas av antingen ytterligare två intravenösa doser på 8 mg med 2-4 timmars mellanrum eller en kontinuerlig infusion på 1 mg/timme i upp till 24 timmar.

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

Total maximal dygnsdos för vuxna är 32 mg.

Postoperativt illamående och kräkningar

För att förebygga postoperativt illamående och kräkningar är den rekommenderade dosen 4 mg ondansetron som en engångsdos givet intramuskulärt eller som en långsam intravenös injektion vid induktion av anestesi.

För behandling av postoperativt illamående och kräkningar rekommenderas en engångsdos på 4 mg givet intramuskulärt eller som långsam intravenös injektion.

Pediatrisk population

Illamående och kräkningar orsakat av kemoterapi hos barn och ungdomar från 6 månader till 17 år

Dosen kan beräknas baserat på kroppsytan eller kroppsvikt. I kliniska studier på barn gavs ondansetron som intravenös infusion utspädd i 25-50 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6). Infusionstiden får inte understiga 15 minuter.

Dosering baserat på kroppsytan

Ondansetron ska ges omedelbart före kemoterapin som en intravenös engångsdos på 5 mg/m². Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg. Oral behandling kan inledas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (se tabell 1). Vuxendosen får ej överstigas.

Tabell 1 Dosering baserat på kroppsytan för barn och ungdomar från 6 månader till 17 år

Kroppsytan	Dag 1	Dag 2-6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. och 2 mg oralt* efter 12 timmar	2 mg oralt* var 12:e timme

$\geq 0,6 \text{ m}^2$ till $\leq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. och 4 mg oralt* efter 12 timmar	4 mg oralt* var 12:e timme
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. eller 8 mg i.v. och 8 mg oralt* efter 12 timmar	8 mg oralt* var 12:e timme

* Lämpliga beredningsformer tillgängliga (t.ex. sirap, oral lösning, tabletter) ska användas

Dosering baserad på kroppsvikt

Ondansetron ska ges omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg. På dag 1 kan ytterligare två intravenösa doser ges med 4 timmars mellanrum. Oral behandling kan inledas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (tabell 2). Vuxendosen får ej överstigas.

Tabell 2 Dosering baserat på kroppsvikt för barn och ungdomar från 6 månader till 17 år

Kroppsvikt	Dag 1	Dag 2-6
$\leq 10 \text{ kg}$	Upp till 3 doser a 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme.	2 mg oralt* var 12:e timme
$> 10 \text{ kg}$	Upp till 3 doser a 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme.	4 mg oralt* var 12:e timme

* Lämpliga beredningsformer tillgängliga (t.ex. sirap, oral lösning, tabletter) ska användas

Postoperativt illamående och kräkningar hos barn och ungdomar från 1 månad till 17 år

För att förebygga postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter som genomgår kirurgiska ingrepp under narkos kan en engångsdos ondansetron ges som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i dosen 0,1 mg/kg (upp till en högsta dos på 4 mg) antingen före, under eller efter induktion av anestesi eller postoperativt.

För behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter rekommenderas dosen 0,1 mg (upp till högst 4 mg) ondansetron, givet som en långsam intravenös injektion.

Äldre ≥ 65 år

Illamående och kräkningar som orsakats av kemoterapi eller strålbehandling

Hos patienter i åldern 65 år och äldre ska alla intravenösa doser spädas och infunderas under 15 minuter. Om upprepad dosering är nödvändig ska doserna ges med 4 timmars mellanrum.

Hos patienter i åldern 65-74 år kan startdosen på 8 mg eller 16 mg ges som en 15-minutersinfusion. Detta kan följas av ytterligare två 8 mg-doser som infunderas under 15 minuter med minst 4 timmas mellanrum.

Hos patienter i åldern 75 år och äldre ska startdosen ondansetron, given som en 15-minutersinfusion, inte överstiga 8 mg. Detta kan följas av ytterligare två intravenösa 8 mg-doser, givna som 15-minutersinfusioner med minst 4 timmas mellanrum (se avsnitt 5.2).

Postoperativt illamående och kräkningar

Det finns endast begränsad erfarenhet gällande användning av ondansetron för prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos äldre. Ondansetron tolereras dock väl av patienter över 65 år.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ondansetrons clearance reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion. Den totala dygnsdosen får inte överstiga 8 mg hos dessa patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dos, dosintervall eller administreringssätt är nödvändig.

Patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism

Ondansetrons elimineringshalveringstid är oförändrad hos patienter som klassificerats som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen kommer upprepad dosering till dessa patienter inte att ge en exponering som skiljer sig från den hos den övriga populationen. Ingen justering av dygnsdos eller dosintervall är därför nödvändig.

Kompatibilitet med andra läkemedel

Ondansetron kan ges som en intravenös infusion (1 mg/timme). Även om ondansetron inte ska blandas med andra läkemedel för infusion kan följande läkemedel administreras via ondansetron-infusionsaggregatets Y-koppling vid ondansetronkoncentrationer på 16-160 mikrogram/ml (t.ex. 8 mg/500 ml respektive 8 mg/50 ml).

- **Cisplatin:** Koncentrationer upp till 0,48 mg/ml (t.ex. 240 mg i 500 ml) kan administreras under 1-8 timmar.
- **5-fluorouracil:** Koncentrationer upp till 0,8 mg/ml (t.ex. 2,4 mg i 3 liter eller 400 mg i 500 ml) administrerat med en hastighet på minst 20 ml/timme (500 ml/24 timmar). Högre koncentrationer av 5-fluorouracil kan orsaka utfällning av ondansetron. 5-fluorouracilinfusionen kan innehålla upp till 0,045 % magnesiumklorid utöver de övriga hjälpämnen som visats vara kompatibla.
- **Karboplatin:** Koncentrationer i intervallet 0,18-9,9 mg/ml (t.ex. 90 mg i 500 ml till 990 mg i 100 ml) administrerat under 10 minuter till en timme.
- **Etoposid:** Koncentrationer i intervallet 0,144-0,25 mg/ml (t.ex. 72 mg i 500 ml till 250 mg i 1000 ml) administrerat under 30 minuter till en timme.
- **Ceftazidim:** Doser i intervallet 250-2000 mg, beredda med vatten för injektionsvätskor enligt tillverkarens rekommendation (t.ex. 2,5 ml för 250 mg och 10 ml för 2 g cetazidim), givna som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter.
- **Cyklofosfamid:** Doser i intervallet 100 mg till 1 mg, beredda med vatten för injektionsvätskor (5 ml per 100 mg cyklofosfamid) enligt tillverkarens rekommendation, givna som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter.
- **Doxorubicin:** Doser i intervallet 10-100 mg, beredda med vatten för injektionsvätskor (5 ml per 10 mg doxorubicin) enligt tillverkarens rekommendation, givna som en intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter.
- **Dexametasonnatriumfosfat:** 20 mg dexametasonnatriumfosfat kan ges som en långsam intravenös injektion under 2-5 minuter via Y-kopplingen på ett infusionsaggregat som administrerar 8 mg eller 16 mg ondansetron utspädd i 50-100 ml kompatibel infusionsvätska under cirka 15 minuter. Blandbarhet mellan dexametasonnatriumfosfat och ondansetron har visats, vilket stöder administrering av dessa läkemedel via samma injektionsaggregat vid koncentrationerna 32 mikrogram/ml till 2,5 mg/ml för dexametasonnatriumfosfat och 8 mikrogram/ml till 1 mg/ml för ondansetron.

Administreringssätt

För intravenös eller intramuskulär användning.

Ondansetron Kalceks kan ges som långsam intravenös injektion, långsam intravenös infusion eller intramuskulär injektion.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Allvarlig hypotoni och medvetslöshet har rapporterats förekomma vid samtidig administrering av ondansetron och apomorfihydroklorid.
Samtidig användning med apomorfin är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som har visat överkänslighet mot andra selektiva 5HT₃-receptorantagonister.

Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och övervakas noggrant av den medicinsk personalen eftersom andningssvårigheter kan vara ett tecken på överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt (se avsnitt 5.1). Efter godkännande för försäljning har dessutom fall av torsades de pointes rapporterats hos patienter som fått behandling med ondansetron. Ondansetron ska undvikas hos patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron ska ges med försiktighet till patienter som har eller som kan utveckla QT-förlängning, däribland patienter med rubbad elektrolytbalans, 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 ska åtgärdas innan ondansetronbehandlingen påbörjas. Försiktighet ska därför iaktas när ondansetron administreras till patienter med arytmier eller överledningsrubbningar, till patienter som behandlas med antiarytmika eller betablockerare samt till patienter med rubbad elektrolytbalans.

Serotoninsyndrom har observerats vid samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt befogad rekommenderas lämplig övervakning av patienten.

Eftersom ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör försiktighet iaktas för patienter med tecken på försämrad tarmmotilitet (eller tarmobstruktion). Hos dessa patienter ska tarmfunktionen övervakas noga.

Hos patienter som genomgått adenotonsillär kirurgi kan ondansetron maskera en dold blödning. Därför bör dessa patienter noga övervakas efter behandling med ondansetron.

Pediatrik population

Pediatrika patienter som får ondansetron i samband med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant avseende försämrad leverfunktion.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 3,52 mg natrium per ml lösning, motsvarande 0,18 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga belägg för att ondansetron vare sig inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel som vanligen administreras samtidigt. Särskilda studier har visat att ondansetron inte interagerar med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av flera cytokrom P450-enzym (CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2). Eftersom ondansetron kan metaboliseras av ett stort antal enzymer är risken för kompetitiv metabol interaktion låg och hämning eller minskad aktivitet hos enzymsystem (t.ex. genetiskt CYP2D6-brist)

kompenseras av andra enzymer. Detta resulterar i att totalclearance för ondansetron är i stort sett oförändrad även i dessa fall.

Försiktighet ska iakttas vid samtidig administrering av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar. Användning av ondansetron tillsammans med QT-förlängande läkemedel kan förlänga QT-intervallet ytterligare. Samtidig användning av ondansetron och kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner (såsom doxorubicin, daunorubicin) eller trastuzumab), antibiotika (såsom erytromycin), antimykotika (såsom ketokonazol), antiarytmika (såsom amiodaron) och betablockerare (såsom atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

Apomorfin

Allvarlig hypotoni och medvetslöshet har rapporterats förekomma vid samtidig administrering av ondansetron och apomorfinhydroklorid. Samtidig användning med apomorfin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

Hos patienter som behandlats med starka CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oral clearance för ondansetron och blodkoncentrationen av ondansetron minskade.

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)

Serotoninsyndrom (som omfattar förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) har rapporterats efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4).

Tramadol

Data från två mindre interaktionsstudier tyder på att ondansetron kan minska den analgetiska effekten av tramadol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmisbildningar.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet.

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Det är okänt om ondansetron/metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Inga data finns tillgängliga avseende ondansetrans påverkan på det ammade barnet eller på produktionen av bröstmjolk. Det har dock visats att ondansetron utsöndras i mjölk hos digivande djur (råtta). Därför rekommenderas att avbryta amning före behandling med ondansetron

Fertilitet

Ondansetron har ingen effekt på fertilitet.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga användning av preventivmedel.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

I psykomotoriska studier försämrar ondansetron inte prestation och orsakar inte heller sedering. Inga negativa effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till ondansetrans farmakologi.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan enligt organsystem (enligt MedDRA-databasen) och frekvens (alla rapporterade händelser). Frekvenserna definieras enligt följande: 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar har generellt fastställts utifrån data från kliniska prövningar. Incidensen för placebo har tagits i beaktande Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar har generellt fastställts utifrån spontanrapportering efter marknadsföring.

Följande frekvenser har beräknats vid rekommenderade standarddoser för ondansetron.

Immunsystemet

Sällsynta: omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, t.ex. anafylaxi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: krampanfall, rörelserubbningar (bl.a. extrapyramidala symptom såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi) observerades utan definitiva tecken på bestående kliniska följdtilstånd

Sällsynta: yrsel, främst vid hastig intravenös tillförsel

Ögon

Sällsynta: övergående synstörningar (t.ex. dimsyn), huvudsakligen vid hastig intravenös tillförsel

Mycket sällsynta: övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös tillförsel

De flesta fall av blindhet som rapporterats gick över inom 20 minuter. De flesta patienterna hade genomgått kemoterapi, som inkluderade cisplatin. Några fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

Hjärtat

Mindre vanliga: bröstsmärta med eller utan ST-sänkning i EKG, bradykardi och arytmier

Sällsynta: förlängning av QT-intervallet (inklusive torsade de pointes)

Ingen känd frekvens: myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: värmekänsla eller blodvallningar

Mindre vanliga: hypotoni

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: hicka

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning

Ingen känd frekvens: muntorrhet

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden. Dessa händelser var vanliga hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudrodnad

Mycket sällsynta: toxiskt hudutslag inklusive toxisk epidermal nekrolys

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: lokal irritation efter intravenös administrering

Pediatrisk population

Biverkningsprofilen hos barn och ungdomar var jämförbar med den som sågs hos vuxna.

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

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med ondansetron. Vid oavsiktlig överdosering har dock följande symtom på förgiftning rapporterats: synstörningar, svår förstoppning, hypotoni samt en vasovagal episod med övergående AV-block grad II. I samtliga fall var symtomen övergående. Ondansetron ger en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Övervakning av EKG rekommenderas vid fall av överdosering.

Pediatrisk population

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

Behandling

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av ondansetron. Vid misstänkt överdosering ska lämplig symtomatisk och understödande behandling sättas in.

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

Användning av kräkrot (ipecacuanha) för behandling av ondansetronöverdos rekommenderas inte, eftersom den antiemetiska effekten av ondansetron gör att patienten sannolikt inte svarar på behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och starkt selektiv 5HT₃-receptorantagonist. Den exakta verkningsmekanismen för kontroll av illamående och kräkningar är inte känd.

Kemoterapeutika med cytotoxisk verkan och strålbehandling kan orsaka frisättning av 5HT (serotonin) i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala afferenter via 5HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex.

Aktivering av vagala afferenter kan också orsaka frisättning av 5HT i *area postrema*, vilket ytterligare stimulerar kräkning genom centrala mekanismer. Ondansetrons effekt vid illamående och kräkningar till följd av cytotoxisk kemoterapi eller strålbehandling beror därmed sannolikt på kompetitiv antagonism av 5HT₃-receptorer i nervceller belägna både i det perifera och det centrala nervsystemet.

Verkningsmekanismen vid postoperativt illamående och kräkningar är okänd, men antas ha ett liknande förlopp som vid illamående och kräkningar orsakat av kemoterapi.

Farmakodynamisk effekt

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin.

QT-förlängning

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

Klinisk effekt

Pediatrisk population

Illamående och kräkningar orsakat av kemoterapi

Effekten av ondansetron för att kontrollera kräkningar och illamående orsakat av kemoterapi utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1-18 år (S3AB3006). På dagar med kemoterapi fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² i.v. och ondansetron 4 mg oralt efter 8-12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg i.v. och placebo oralt efter 8-12 timmar. Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron som lösning två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig kontroll av kräkningar under den svåraste kemoterapidagen uppnåddes hos 49 % (med 5 mg/m² i.v. och ondansetron 4 mg oralt) och 41 % (med 0,45 mg/kg i.v. och placebo oralt).

I en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad prövning (S3AB4003) med 438 patienter i åldern 1-17 år uppnåddes fullständig emeskontroll under den svåraste kemoterapidagen hos 73 % av patienterna som fått intravenöst ondansetron i dosen 5 mg/m² tillsammans med 2-4 mg peroralt dexametason, och hos 71 % av patienterna som fått ondansetron som lösning i dosen 8 mg tillsammans med 2-4 mg peroralt dexametason på samma dag som kemoterapin. Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron som lösning två gånger dagligen i 2 dagar. Ingen skillnad sågs i biverkningsincidens eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i åldern 6 till 48 månader undersöktes i en öppen, icke-jämförande, enarmsstudie (S3A40320). Alla barn fick tre doser intravenöst ondansetron (0,15 mg/kg) som gavs 30 minuter innan kemoterapin påbörjades och därefter 4 respektive 8 timmar efter den första dosen. Fullständig emeskontroll uppnåddes hos 56 % av patienterna.

I en annan öppen, icke-jämförande studie med en enstaka behandlingsgrupp på 28 barn (S3A239) undersöktes effekten av en intravenös dos ondansetron på 0,15 mg/kg följt av två perorala doser ondansetron på 4 mg hos barn under 12 år och 8 mg hos barn 12 år och äldre. Fullständig kontroll av kräkningar uppnåddes hos 42 % av patienterna.

Postoperativt illamående och kräkningar

Effekten av en engångsdos ondansetron för att förebygga postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie på 670 barn i åldern 1-24 månader (gestationsålder ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg) (S3A40323). Deltagarna som ingick i studien hade bokats in för elektiv kirurgi under narkos och hade ASA $\leq$ III. Inom fem minuter från induktion av anestesi gavs en enkel dos ondansetron om 0,1 mg/kg. Andelen deltagare som upplevde åtminstone en period med kräkningar under den 24 timmar långa utvärderingsperioden var större för patienter som fick placebo än för dem som fick ondansetron (28 % jämfört med 11 %, $p < 0,0001$).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har utförts med 1469 manliga och kvinnliga patienter (i åldern 2-12 år) som genomgått generell anestesi. Patienterna randomiserades till att få antingen intravenösa engångsdoser ondansetron (0,1 mg/kg för pediatrika patienter som vägde 40 kg eller mindre, 4 mg för pediatrika patienter som vägde mer än 40 kg; patientantal = 735) eller placebo (patientantal = 734). Prövningsläkemedlet administrerades under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter induktion av anestesi. Ondansetron var signifikant mer effektiv än placebo i att förebygga illamående och kräkningar. Resultaten av dessa studier sammanfattas i nedanstående tabell.

Studie	Resultatmått	Ondansetron %	Placebo %	p-värde
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Inget illamående	64	51	0,004
S3GT11	Inga kräkningar	60	47	0,004

CR = inga episoder av kräkningar, ingen akut insatt medicinering eller utträde ur studien

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron förblir oförändrade i samband med upprepad dosering.

Absorption

Maximal plasmakoncentration på 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timmar efter peroral administrering av en dos på 8 mg. Efter administrering av intramuskulär eller intravenös engångsdos på 4 mg ondansetron uppnås motsvarande blodkoncentrationer inom 10 minuter.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady-state är cirka 140 liter. 70-76 % av ondansetron är bundet till plasmaprotein.

Metabolism och eliminering

Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst genom hepatisk metabolism via flera olika enzysystem. Avsaknad av enzymet CYP2D6 (debrisokin-polymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron. Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Den terminala halveringstiden är cirka 3 till 5 timmar.

Särskilda patientgrupper

Könsskillnader har visats i ondansetrons disposition. Hos kvinnor sågs snabbare och högre grad av absorption efter en oral dos samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerad för vikt).

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

Hos pediatrika patienter i åldern 1-4 månader ($n = 19$) som genomgått kirurgi var viktnormaliserad clearance cirka 30 % långsammare än hos patienter i åldern 5-24 månader ($n = 22$) men jämförbar med patienter i åldern 3-12 år. Genomsnittlig halveringstiden hos patienterna i åldersgruppen 1-4 månader var 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienterna i åldersgrupperna 5-24 månader respektive 3-12 år. Skillnaderna i de farmakokinetiska parametrarna i åldersgruppen 1-4 månader kan delvis

förklaras av den högre procentandelen vatten i kroppen hos nyfödda och spädbarn och en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron.

Hos pediatrika patienter i åldern 3-12 år som genomgått elektiv kirurgi med allmän anestesi minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym för ondansetron i jämförelse med de värden som sågs för vuxna patienter. Båda parametrarna växte lineärt med kroppsvikt och vid 12 års ålder närmade sig värdena de värden som ses hos unga vuxna. När värdena för clearance och distributionsvolym normaliserades med avseende på kroppsvikt, var värdena för dessa parametrar snarlika 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 genomfördes på 428 försökspersoner (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) för ondansetron efter oral eller intravenös dosering hos barn och ungdomar jämförbar med vuxnas med undantag av spädbarn i åldern 1-4 månader. Distributionsvolymen var relaterad till ålder och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt men inte till ålder med undantag av spädbarn i åldern 1-4 månader. Det är svårt att avgöra om det fanns en ytterligare minskning av clearance relaterad till åldern hos spädbarn i åldern 1-4 månader eller endast en naturlig variabilitet till följd av det låga antalet deltagare i denna åldersgrupp. Eftersom patienter yngre än 6 månader endast får en engångsdos för att förebygga postoperativt illamående och kräkningar är minskat clearance sannolikt inte kliniskt relevant.

Äldre

Tidiga fas I-studier på friska, frivilliga äldre visade en smärre åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron. Emellertid resulterade stor interindividuell variabilitet i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 år) och äldre (≥ 65 år) deltagare. Inga skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska studier för att undersöka illamående och kräkningar orsakat av kemoterapi som skulle stödja en annan doseringsrekommendation för äldre patienter.

Baserat på nyare data gällande ondansetronkoncentrationer i plasma och exponering–responsmodellering förväntas en större effekt på QTcF hos patienter ≥ 75 år jämfört med yngre vuxna. Specifik doseringsinformation tillhandahålls för patienter över 65 år och över 75 år för intravenös behandling (se avsnitt 4.2 Äldre ≥ 65 år).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) minskar både systemisk clearance och distributionsvolym efter intravenös administrering av ondansetron, vilket resulterar i en liten men kliniskt signifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med gravt nedsatt njurfunktion vilka behövde regelbunden hemodialys (undersökta mellan dialystillfällena) visade att ondansetron farmakokinetik i stort sett var oförändrad efter intravenös administrering.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion är ondansetrons systemiska clearance avsevärt reducerad, eliminationshalveringstiden förlängd (15-32 timmar) och den perorala biotillgängligheten närmar sig 100 % på grund av nedsatt presystemisk metabolism.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier

I reproduktionstoxicitetsstudier på råtta och kanin sågs inga tecken på skadliga effekter på fostret när ondansetron administrerades under organogenesen i en dos cirka 6 respektive 24 gånger högre än den högsta rekommenderad dosen till människa på 24 mg/dag, baserat på kroppsytta.

I studier av embryofetal utveckling hos råtta och kanin fick dräktiga djur orala doser ondansetron upp till 15 mg/kg/dag respektive 30 mg/kg/dag under organogenesen. Med undantag för en smärre minskning i maternell kroppsvikt hos kaninerna sågs inga signifikanta effekter av ondansetron på moderdjuren eller utveckling av deras avkomma. Doser på 15 mg/kg/dag hos råttor och 30 mg/kg/dag hos kaniner motsvarande ungefär 6 respektive 24 gånger högre än den högsta rekommenderad dosen till människa på 24 mg/dag, baserat på kroppsytta.

I toxicitetsstudier på pre-och postnatal utveckling fick dräktiga råttor orala doser ondansetron på upp till 15 mg/kg/dag från gestationsdag 17 fram till födseln dag 21. Med undantag för en smärre minskning i maternell kroppsvikt sågs inga toxiska effekter av ondansetron på dräktiga råttor eller på pre- och postnatal utveckling av deras avkommor, inklusive reproduktionsbeteende hos den tillhörande F1-generationen. I dosen 15 mg/kg/dag till råttor var den maternella dosen cirka 24 gånger högre än den högsta rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytta.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölken hos råtta, med en mjölk/plasmakvot på 5,2/1. En studie på klonade jonkanaler från humanhjärta visade att ondansetron har förmåga att påverka hjärtats repolarisering genom blockad av hERG-kaliumkanaler i kliniskt relevanta koncentrationer. Tillfälliga förändringar i EKG har rapporterats kliniskt (se avsnitt 4.4).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Citronsyramonohydrat
Natriumcitratdihydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ondansetron Kalceks injektions-/infusionsvätska, lösning ska inte administreras i samma spruta eller samma infusionsaggregat som andra läkemedel.
Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter ampullens öppnande

Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 7 dagar vid 25 °C och vid 2-8 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv ska det utspädda läkemedlet användas direkt. Om den utspädda lösningen inte används direkt är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte spädningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml eller 4 ml lösning i klara glasampuller med en brytpunkt.

Ampullerna är förpackade i ett inlägg. Inlägget är placerat i en ytterkartong.

Förpackningsstorlekar:

5, 10 eller 25 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Läkemedlet ska okulärbesiktigas före användning. Läkemedlet ska inte användas vid synliga tecken på försämring (t.ex. partiklar eller missfärgning).

Läkemedlet ska användas omedelbart efter ampullens öppnande. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Ondansetron Kalceks ska inte autoklaveras.

Får spädas med följande intravenösa infusionsvätskor:

- natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
- glukoslösning 50 mg/ml (5 %)
- mannitolösning 100 mg/ml (10 %)
- Ringers lösning
- kaliumkloridlösning 3 mg/ml (0,3 %) och natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %)
- kaliumkloridlösning 3 mg/ml (0,3 %) och glukoslösning 50 mg/ml (5 %)
- lakterad Ringers lösning

Ondansetron Kalceks har visats vara kompatibel med sprutor av polypropen (PP), flaskor av typ I-glas, infusionspåsar av polyeten (PE), polyvinylklorid (PVC) och etylvinylacetat (EVA) och slangar av PVC och PE vid spädning med ovan nämnda injektionsvätskor. Outspätt Ondansetron Kalceks injektions-/infusionsvätska, lösning har visats vara kompatibel med PP-sprutor.

Kompatibilitet med andra läkemedel

Ondansetron kan ges som en intravenös infusion (med en infusionshastighet på 1 mg/timme). Följande läkemedel administreras via ondansetron-infusionsaggregatets Y-koppling vid ondansetronkoncentrationer på 16-160 mikrogram/ml (t.ex. 8 mg/500 ml respektive 8 mg/50 ml) (se avsnitt 4.2).

- Cisplatin
- 5-fluorouracil
- Karboplatin
- Etoposid
- Ceftazidim
- Cyklofosfamid
- Doxorubicin
- Dexametason

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Lettland
Tfn: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

61243

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2021-08-30

Datum för förnyat godkännande: 2026-07-12

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-05