

9. januar 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ondansetron "Fresenius Kabi", infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

23243

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ondansetron "Fresenius Kabi"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Ondansetron "Fresenius Kabi" 0,08 mg/ml infusionsvæske, opløsning

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 0,08 mg ondansetron (som hydrochlorid dihydrat).

Hver flaske med 50 ml indeholder 4 mg ondansetron.

Hver flaske med 100 ml indeholder 8 mg ondansetron.

Ondansetron "Fresenius Kabi" 0,16 mg/ml infusionsvæske, opløsning

1 ml infusionsvæske, opløsning indeholder 0,16 mg ondansetron (som hydrochlorid dihydrat).

Hver flaske med 50 ml indeholder 8 mg ondansetron.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver ml opløsning indeholder 3,57 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Infusionsvæske, opløsning

Klar, farveløs og i praktisk talt partikelfri opløsning.

pH: 3,3 – 4,0.

Osmolaritet: 270-330 mOsmol/kg.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

*Voksne*

Odansetron "Fresenius Kabi" er indiceret til behandling af kvalme og opkastning fremkaldt af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling.

Ondansetron "Fresenius Kabi" er også indiceret til forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning (PONV).

Pædiatrisk population

Ondansetron er indiceret til behandling af kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi (chemotherapy induced nausea and vomiting - CINV) hos børn fra 6 måneder og til forebyggelse mod og behandling af PONV hos børn fra 1 måned.

**4.2** **Dosering og administration**

Til intravenøs infusion.

Dosering

**Kvalme og opkastning induceret af kemoterapi og strålebehandling (CINV og RINV)**

*Voksne*

Den opkastningsinducerende effekt af cancerterapi varierer afhængig af dosis og den anvendte kombination af kemoterapi og strålebehandling. Administrationsvejen og dosis af Ondansetron "Fresenius Kabi" bør være fleksibel i området 8 – 32 mg pr. dag og valgt som vist i nedenstående.

Emetogen kemoterapi og strålebehandling

Patienter, der får emetogen kemoterapi eller strålebehandling, kan behandles med ondansetron enten intravenøst eller oralt.

Den anbefalede dosis af ondansetron er 8 mg indgivet som en intravenøs infusion over 15 minutter umiddelbart inden behandlingen.

Oral eller rektal behandling er anbefalet til beskyttelse mod forsinket eller forlænget kvalme efter de første 24 timer.

For oral og rektal administration henvises til de respektive produktresuméer for ondansetron tabletter og suppositorier.

Højemetogen kemoterapi f.eks. højdosis cisplatin

Ondansetron "Fresenius Kabi" kan administreres som en enkeltdosis på 8 mg intravenøs infusion over 15 minutter umiddelbart inden kemoterapi. Doser på mere end 8 mg og op til en maksimal dosis på 16 mg ondansetron bør infunderes over ikke mindre end 15 minutter. En enkelt dosis større end 16 mg må ikke gives på grund af øget risiko for dosisafhængig QT forlængelse (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Til behandling af højemetogen kemoterapi kan en dosis på 8 mg gives ved intravenøs infusion over 15 minutter umiddelbart inden kemoterapi, fulgt af yderligere to intravenøse doser på 8 mg med 4 timers mellemrum eller af konstant infusion af 1 mg/time i op til 24 timer.

Virkningen af Ondansetron "Fresenius Kabi" ved højemetogen kemoterapi kan øges ved supplerende at indgive en enkelt intravenøs dosis af dexametasonnatriumphosphat, 20 mg som indgives før kemoterapibehandlingen.

Oral eller rektal behandling er anbefalet til at beskytte mod forsinket eller forlænget emesis efter de første 24 timer.

For oral og rektal administration henvises til de respektive produktresuméer for ondansetron tabletter og suppositorier.

*Pædiatrisk population*

CINV hos børn i alderen 6 måneder og opefter samt unge:

Doseringen til CINV kan beregnes ud fra overfladeareal (Body Surface Area=BSA) eller vægt – se nedenstående. I pædiatriske kliniske studier blev ondansetron givet ved intravenøs infusion fortyndet i 25 til 50 ml saltvand eller anden kompatibel infusionsvæske og infunderet over ikke mindre end 15 minutter. Idet dette lægemiddel allerede er en fortyndet, klar-til-brug formulering af ondansetron, er yderligere fortynding ikke nødvendig.

Vægtbaseret dosering resulterer i højere total daglige doser sammenlignet med BSA-baseret dosering (se pkt. 4.4).

Ondansetron "Fresenius Kabi" bør infunderes intravenøst over ikke mindre end 15 minutter.

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske forsøg i børn vedrørende brug af ondansetron til forebyggelse af forsinket eller forlænget kvalme og opkastning induceret af kemoterapi.

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske forsøg vedrørende brug af ondansetron til stråleterapiinduceret kvalme og opkastning hos børn.

Dosering baseret på BSA

Ondansetron "Fresenius Kabi" skal administreres umiddelbart før kemoterapi som en enkelt intravenøs dosis på 5 mg/m2. Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.

Oral dosering kan begynde 12 timer senere og kan fortsætte i op til 5 dage.

Se nedenstående Tabel 1.

Den totale dosis over 24 timer (givet som opdelte doser) må ikke overskride voksendosis på 32 mg.

Tabel 1: BSA-baseret dosering til kemoterapiinduceret kvalme og opkastning

Børn ≥6 måneder og ungea

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| BSA | Dag 1b, c | Dag 2-6c |
| < 0,6 m2 | 5 mg/m2 i.v. plus 2 mg sirup eller tablet efter 12 timer | 2 mg sirup eller tablet efter 12 timer |
| > 0,6 m2 til ≤1,2 m2 | 5 mg/m2 i.v. plus 4 mg sirup eller tablet efter 12 timer | 4 mg sirup eller tablet efter 12 timer |
| >1,2 m2 | 5 mg/m2 eller 8 mg i.v. plus 8 mg sirup eller tablet efter 12 timer | 8 mg sirup eller tablet hver 12. time. |

* 1. Ikke alle lægemiddelformer er tilgængelige
  2. Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.
  3. Den totale dosis over 24 timer (givet som opdelte doser) må ikke overstige voksendosis på 32 mg.

Dosering baseret på legemsvægt

Vægtbaseret dosering resulterer i højere total daglige doser sammenlignet med BSA-baseret dosering (se pkt. 4.4).

Ondansetron "Fresenius Kabi" skal gives umiddelbart før kemoterapi som en enkelt intravenøs dosis på 0,15 mg/kg. Den enkelte intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.

To yderligere intravenøse doser kan gives i 4-timers intervaller. Den totale dosis over 24 timer (givet som opdelte doser) må ikke overskride voksendosis på 32 mg.

Oral dosering kan begynde 12 timer senere og kan fortsætte i op til 5 dage. Se nedenstående Tabel 2.

Tabel 2: Vægtbaseret dosering til kemoterapiinduceret kvalme og opkastning

Børn ≥6 måneder og ungea

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vægt | Dag 1b, c | Dag 2-6c |
| ≤ 10 kg | Op til 3 doser af 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time | 2 mg sirup hver 12. time |
| > 10 kg | Op til 3 doser af 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time | 4 mg sirup eller tablet hver 12. time |

a Ikke alle lægemiddelformer er tilgængelige

b Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.

c Den totale dosis over 24 timer (givet som opdelte doser) må ikke overstige voksendosis på 32 mg.

*Ældre*

Alle intravenøse doser bør infunderes over ikke mindre end 15 minutter.

Doseringsskemaet til voksne kan anvendes til patienter i alderen fra 65 til 74 år.

Til patienter på 75 år eller ældre bør den initiale dosis af Ondansetron "Fresenius Kabi" ikke overstige 8 mg.

Den initiale dosis på 8 mg kan følges op af to yderligere intravenøse doser på 8 mg, som gives med ikke mindre end 4 timers mellemrum (se pkt. 5.2).

Specielle populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Ændringer i daglig dosis, doseringsfrekvens eller administrationsvej er ikke påkrævet.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Clearance af ondansetron er signifikant reduceret og plasmahalveringstiden er signifikant forlænget hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. En total daglig dosis på 8 mg bør ikke overstiges hos sådanne patienter.

*Patienter med nedsat spartein/debrisoquin metabolisme*

Eliminationshalveringstiden af ondansetron er ikke ændret hos patienter med ringe metabolisering af spartein og debrisoquin. Som en konsekvens af dette vil gentagne doser give et eksponeringsniveau af lægemidlet, der ikke afviger fra normalbefolkningens. Det er derfor ikke nødvendigt at justere den daglige dosis eller doseringsfrekvens.

**Postoperativ kvalme og opkastning (PONV)**

*Voksne*

*Forebyggelse af PONV*

Til forebyggelse af post operativ kvalme og opkastning er den anbefalede dosering af Ondansetron "Fresenius Kabi" en enkeltdosis af 4 mg indgivet ved induktion af anæstesi.

*Behandling af PONV*

Til behandling af PONV anbefales en enkeltdosis på 4 mg.

*Pædiatrisk population*

Post-operativ kvalme og opkastning hos børn i alderen ≥1 måned og unge.

*Til forebyggelse af PONV* hos pædiatriske patienter, som skal gennemgå en operation under generel anæstesi, kan en enkelt dosis Ondansetron "Fresenius Kabi" indgives i en dosis på 0,1 mg/kg op til et maksimum på 4 mg enten før eller efter induktion af anæstesi.

*Til behandling af PONV* efter operation af pædiatriske patienter, som er opereret under generel anæstesi, kan en enkelt dosis Ondansetron "Fresenius Kabi" indgives i en dosis på 0,1 mg/kg op til et maksimum på 4 mg.

Der foreligger ingen data vedrørende brug af ondansetron til behandling af postoperativ opkastning hos børn under 2 år.

*Ældre*

Der er begrænset erfaring med brug af ondansetron til forebyggelse og behandling af post-operativ kvalme og opkastning (PONV) hos ældre patienter. Ondansetron er dog veltolereret hos patienter over 65 år, der får kemoterapi.

Specielle populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Ændringer i daglig dosis, doseringsfrekvens eller administrationsvej er ikke påkrævet.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Clearance af ondansetron er signifikant reduceret og plasmahalveringstiden er signifikant forlænget hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. En total daglig dosis på 8 mg (oralt eller parenteralt) skal ikke overstiges hos sådanne patienter.

*Patienter med nedsat spartein/debrisoquin metabolisme*

Eliminationshalveringstiden af ondansetron er ikke ændret hos patienter med ringe metabolisering af spartein og debrisoquin. Som en konsekvens af dette vil gentagne doser give et eksponeringsniveau af lægemidlet, der ikke afviger fra normalbefolkningens. Det er derfor ikke nødvendigt at justere den daglige dosis eller doseringsfrekvens.

Administration

Intravenøs anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

Samtidig brug med apomorfin (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der har vist overfølsomhed over for andre selektive 5.HT3 receptor antagonister.

Respiratoriske hændelser bør behandles symptomatisk, og læger bør være særligt opmærksomme på disse, da de kan være forløbere for overfølsomhedsreaktioner.

Ondansetron forlænger QT-intervallet på en dosisafhængig måde (se pkt. 5.1). Derudover er der rapporteret post-marketing tilfælde af Torsade de Pointes hos patienter, som får ondansetron. Undgå brug af ondansetron til patienter med medfødt langt QT-syndrom. Ondansetron skal indgives med forsigtighed til patienter, som har eller kan udvikle forlængelse af QTc, inklusive patienter med elektrolyt abnormaliteter, kongestiv hjerteinsufficiens, bradyarytmier eller patienter, der tager andre lægemidler, som kan føre til QT forlængelse eller elektrolytabnormaliteter.

Tilfælde af myokardieiskæmi er blevet rapporteret hos patienter behandlet med ondansetron. Hos nogle patienter, særligt i tilfælde af intravenøs administration, opstod symptomerne umiddelbart efter indgivelsen af ondansetron. Patienterne skal advares om tegn og symptomer på myokardieiskæmi.

Hypokaliæmi og hypermagnesiæmi skal korrigeres før administration af ondansetron.

Der har været post-marketing rapporter vedrørende patienter med serotoninsyndrom (inkluderende ændret mental status, autonom instabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) som følge af samtidig brug af ondansetron og andre serotonerge lægemiddelstoffer (inklusive selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) og serotonin noradrenalin genoptagshæmmere (SNRI)). Hvis samtidig behandling med ondansetron og andre serotonerge lægemiddelstoffer er klinisk berettiget tilrådes passende observation af patienten.

Da ondansetron er kendt for at øge transittiden i tyktarmen bør patienter med tegn på subakut tarmobstruktion følges nøje under behandlingen.

Hos patienter, som får foretaget et adenotonsillært indgreb, kan forebyggelse af kvalme og opkastning med ondansetron maskere en okkult blødning, hvorfor disse patienter bør følges omhyggeligt efter indgift af ondansetron.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 357 mg natrium pr. 100 ml flaske, svarende til 17,9 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 178,5 mg natrium pr. 50 ml flaske, svarende til 8,9 % af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

*Pædiatrisk population*

Pædiatriske patienter, som får ondansetron med hepatotoksiske kemoterapeutiske stoffer skal monitoreres tæt med hensyn til nedsat leverfunktion.

CINV

Når man beregner dosis baseret på mg/kg og indgiver tre doser med 4-timers intervaller, vil den totale daglige dosis blive højere, end hvis en enkelt dosis af 5 mg/m2 efterfulgt af en oral dosis er givet. En sammenligning af effekten af disse to forskellige doseringsregimer er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg. En sammenligning på tværs af studier indikerer samme effekt for begge regimer (se pkt. 5.1).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ingen tegn på, at ondansetron hverken øger eller hæmmer metabolismen af andre lægemidler, der almindeligvis gives samtidig.

Specifikke undersøgelser har vist, at ondansetron ikke interagerer med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, thiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseres af flere af cytokrom P-450 enzymerne i leveren: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Da flere enzymer er i stand til at metabolisere ondansetron, bliver en enzymhæmning eller nedsat aktivitet af et enzym (f.eks. på grund af en genetisk defekt i CYP2D6) normalt kompenseret for af andre enzymer og resulterer i en mindre eller ikke signifikant ændring i total ondansetron clearance eller dosisbehov.

Forsigtighed skal udvises, når ondansetron administreres samtidig med lægemidler, som forlænger QT-intervallet og/eller forårsager elektrolyt abnormaliteter (se pkt. 4.4).

Brug af ondansetron med QT forlængende lægemiddelstoffer kan resultere i en yderligere QT forlængelse. Samtidig brug af ondansetron med kardiotoksiske lægemidler (f.eks. antracykliner så som doxorubicin, daunorubicin eller trastuzimab), antibiotika (så som erythromycin), svampemidler (så som ketoconazol), antiarytmika (så som amiodaron) og betablokkere (så som atenolol eller timolol) kan øge risikoen for arytmier (se pkt. 4.4).

Der har været post-marketing rapporter vedrørende patienter med serotoninsyndrom (inkluderende ændret mental status, autonom instabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) som følge af samtidig brug af ondansetron og andre serotonerge lægemiddelstoffer (inklusive SSRI og SNRI) (se pkt. 4.4).

***Apomorfin***

Da der er rapporter om udtalt hypotension og bevidsthedstab, når ondansetron administreres samtidig med apomorfinhydrochlorid, er samtidig brug med apomorfin kontraindiceret.

***Phenytoin, carbamazepin og rifampicin***

Hos patienter behandlet med potente CYP3A4-inducere (dvs. phenytoin, carbamazepin og rifampicin) forøgedes den orale clearance af ondansetron, og ondansetronkoncentrationerne i blodet blev mindsket.

***Tramadol***

Resultater fra mindre undersøgelser tyder på at ondansetron kan nedsætte den smertestillende effekt af tramadol.

**4.6** **Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder

Fertile kvinder bør overveje at bruge prævention.

Graviditet

Baseret på humane data fra epidemiologiske studier formodes ondansetron at forårsage orofaciale misdannelser, hvis det administreres under graviditetens første trimester. I et kohortestudie, der omfattede 1,8 millioner graviditeter, var anvendelse af ondansetron i første trimester forbundet med en øget risiko for læbe-ganespalte (3 yderligere tilfælde pr. 10.000 behandlede kvinder; justeret relativ risiko 1,24 (95 % KI 1,03-1,48)).

De tilgængelige epidemiologiske studier af hjertemisdannelser viser modstridende resultater. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadevirkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet.

Ondansetron bør ikke anvendes i graviditetens første trimester.

Amning

Undersøgelser har vist, at ondansetron passerer over i mælken hos diende dyr. Det anbefales derfor at kvinder, som får ondansetron, ikke ammer deres babyer.

Fertilitet

Der er ingen information om ondansetrons effekt på human fertilitet.

**4.7** **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ondansetron "Fresenius Kabi" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Ved psykomotorisk testning nedsætter ondansetron ikke ydeevnen eller forårsager sedation.

Ud fra ondansetrons farmakologi kan der ikke forudses skadelige virkninger på sådanne aktiviteter.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er nedenfor nævnt i systemorganklasser og hyppighed. Hyppigheden er defineret som: meget almindelig (>1/10), almindelig (≥1/100 og <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 og <1/100), sjælden (≥1/10.000 og <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres udfra forhåndenværende data). Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger er generelt fastlagt via data fra kliniske studier. Forekomsten i placebo er taget i betragtning. Sjældne eller meget sjældne bivirkninger er generelt fastlagt via post-marketing spontane data.

Følgende hyppigheder er estimeret ud fra de anbefalede standarddoser for ondansetron i henhold til indikation og formulering. Bivirkningsprofilerne for børn og unge var sammenlignelige med de voksnes.

| **Meget alminde-lig**  ≥1/10 | **Almindelig**  ≥1/100 til <1/10 | **Ikke almindelig**  ≥1/1000 til <1/100 | **Sjælden**  ≥1/10.000 til <1/1000 | **Meget sjælden**  <1/10.000 | **Ikke kendt** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Immunsystemet** | | | | |  |
|  |  |  | Umiddelbare overfølsomhedsre-aktioner, af og til alvorlige, herunder anafylaksi1 |  |  |
| **Nervesystemet** | | | | |  |
| Hoved-pine |  | Krampeanfald, bevægelsesforstyr-relser (herunder ekstrapyramidale reaktioner så som dystoniske reaktioner, okulogyr krise og dyskinesi)2 | Svimmelhed under hurtig intravenøs administration |  |  |
| **Øjne** | | | | |  |
|  |  |  | Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn) overvejende i løbet af den intravenøse administration | Forbigående blindhed overvejende i løbet af den intravenøse administration3 |  |
| **Hjerte** | | | | |  |
|  |  | Arytmi, brystsmerter med eller uden ST-segment-depression, bradykardi | QTc forlængelse (herunder Torsade de Pointes) |  | Myokar-  dieiskæmi  (se pkt.  4.4) |
| **Vaskulære sygdomme** | | | | |  |
|  | Følelse af varme eller rødme | Hypotension |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | | | | |  |
|  |  | Hikke |  |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | | | | |  |
|  | Obstipation |  |  |  |  |
| **Lever og galdeveje** | | | | |  |
|  |  | Asymptomatiske stigninger i leverfunktionstest4 |  |  |  |
| **Hud og subkutane væv** | | | | |  |
|  |  |  |  | Toksisk huderuption (herunder toksisk epidermal nekrolyse) |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | | | |  |
|  | Lokale reaktioner på injektionsste-det især ved gentagen administration |  |  |  |  |

1 Anafylaksi kan være livstruende. Hypersensitivitetsreaktioner var også observeret hos patienter, som havde vist disse symptomer med andre selektive 5HT3 receptor antagonister.

2 Observeret uden definitivt bevis på vedvarende kliniske følgetilstande.

3 I størstedelen af tilfældene af blindhed forsvandt bivirkningen igen efter 20 minutter. De fleste patienter havde fået kemoterapi, som omfattede cisplatin. Nogle tilfælde af forbigående blindhed blev rapporteret som værende opstået kortikalt.

4 Disse hændelser blev hovedsageligt observeret hos patienter, der fik kemoterapi med cisplatin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn

Der er begrænset viden om overdosering med ondansetron. I størstedelen af tilfældene var symptomerne de samme som dem, der allerede var rapporteret fra patienter, som modtog de anbefalede doseringer (se pkt. 4.8). De rapporterede symptomer inkluderer synsforstyrrelser, alvorlig obstipation, hypotension og en vasovagal episode med forbigående andengrads AV-blok.

Ondansetron forlænger QT intervallet på en dosis-afhængig måde. EKG monitorering er anbefalet i tilfælde af overdosering.

Pædiatrisk population

Pædiatriske tilfælde af serotonin syndrom er blevet rapporteret efter utilsigtede orale overdoser (overstiger estimeret indtagelse på 4 mg/kg) hos babyer og børn i alderen fra 12 måneder til 2 år.

Behandling

Der findes ingen specifik antidot mod ondansetron, og derfor bør der ved enhver mistanke om overdosering gives passende symptomatisk og understøttende behandling.

Det anbefales ikke at anvende ipecacuanha til behandling af overdosering med ondansetron, da patienterne højst sandsynligt ikke vil reagere på grund af den anti-emetiske virkning af ondansetron.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og midler mod kvalme, Serotonin (5HT3) antagonister. ATC-kode: A 04 AA 01.

Virkningsmekanisme

Ondansetron er en potent, høj-selektiv 5HT3-receptorantagonist. Den præcise virkningsmekanisme ved kontrol af kvalme og opkastning kendes ikke. Det antages, at kemoterapeutiske stoffer og strålebehandling forårsager frigivelse af 5HT i tyndtarmen, hvilket initierer en opkastningsrefleks ved aktivering af afferente vagusnerver via 5HT3-receptorer. Ondansetron blokerer initieringen af denne refleks. Aktivering af afferente vagusnerver kan også medføre frigivelse af 5HT i area postrema, i bunden af den fjerde ventrikel, og dette kan også fremme emesis gennem en central mekanisme. Effekten af ondansetron i behandlingen af kvalme og opkastning induceret af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling skyldes således sandsynligvis antagonisme af 5HT3- receptorer på neuroner, der er lokaliseret i såvel det perifere og i det centrale nervesystem.

Virkningsmekanismerne ved post-operativ kvalme og opkastning er ikke kendt men der må være fælles vej med cytotoksisk induceret kvalme og opkastning.

Ondansetron ændrer ikke plasmaprolaktinkoncentrationer.

Ondansetrons rolle ved opiat-induceret emesis er endnu ikke fastlagt.

*QT forlængelse*

Effekten af ondansetron på QTc-intervallet blev evalueret i en dobbeltblindet, randomiseret, placebo- og positiv kontrol (moxifloxacin) kontrolleret crossover-studie med på 58 raske voksne mænd og kvinder. Ondansetron administreredes i doser på 8 mg og 32 mg som intravenøs infusion over 15 minutter. Ved den højeste testede dosis på 32 mg var den maksimale gennemsnitlige forskel (øvre grænse på 90 % CI) i QTcF sammenlignet med placebo efter baseline-korrektion 19,6 (21,5) millisekunder. Ved den laveste testede dosis på 8 mg var den største gennemsnitlige forskel (øvre grænse på 90 % CI) i QTcF sammenlignet med placebo efter baseline-korrektion 5,8 (7,8) millisekunder. I studiet sås ingen QTcF-målinger større end 480 millisekunder, og ingen QTcF-forlængelse var større end 60 millisekunder. Der sås ingen signifikante ændringer i den målte EKG-PR eller QRS-intervaller.

**Pædiatrisk population**

CINV

Ondansetrons virkning til kontrol af emesis og kvalme forårsaget af kemoterapi blev vurderet i et dobbeltblindt, randomiseret studie af 415 patienter i alderen 1 til 18 år (S3AB3006). De dage, hvor patienterne fik kemoterapi, fik de enten 5 mg/m2 intravenøs ondansetron + 4 mg oral ondansetron efter 8-12 timer eller 0,45 mg/kg intravenøs ondansetron + oral placebo efter 8-12 timer. Efter kemoterapi fik begge grupper 4 mg oral ondansetronsirup to gange dagligt i tre dage. Fuldstændig emesiskontrol på kemoterapiens værste dag var 49 % (5mg/m2 intravenøst + oral ondansetron 4 mg) og 41 % (0,45 mg/kg intravenøst + oral placebo). Efter kemoterapi fik begge grupper 4 mg ondansetronsirup 2 gange dagligt i 3 dage. Der var ingen forskel i den overordnede forekomst eller type af bivirkninger i de 2 grupper.

Et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret studie (S3AB4003) af 438 patienter i alderen 1-17 år viste fuldstændig emesiskontrol på kemoterapiens værste dag hos:

* 73 % af patienterne, når ondansetron blev administreret intravenøst ved en dosis på 5 mg/m2 sammen med 2-4 mg oral dexametason.
* 71 % af patienterne, når ondansetron blev administreret som sirup ved en dosis på 8 mg + 2-4 mg oral dexametason på dagene, hvor patienterne fik kemoterapi.

Efter kemoterapi fik begge grupper 4 mg oral ondansetronsirup 2 gange dagligt i 2 dage. Der var ingen forskel i den overordnede forekomst eller type af bivirkninger i de 2 grupper.

Ondansetrons virkning hos 75 børn i alderen 6 til 48 måneder blev undersøgt i et open-label, ikke-komparativt enkeltgruppestudie (S3A40320). Alle børn fik 3 doser af 0,15 mg/kg intravenøs ondansetron, der blev administreret 30 minutter før start af kemoterapi og igen 4 og 8 timer efter den første dosis. Fuldstændig emesiskontrol blev opnået hos 56 % af patienterne.

Et andet open-label, ikke-komparativt enkeltgruppestudie (S3A239) undersøgte virkningen af en intravenøs dosis af 0,15 mg/kg ondansetron fulgt af 2 orale doser af 4 mg hos børn i alderen < 12 år og 8 mg hos børn i alderen ≥ 12 år (samlet antal børn n=28). Fuldstændig emesiskontrol blev opnået hos 42 % af patienterne.

PONV

Virkningen af en enkelt dosis af ondansetron ved PONV blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie af 670 børn i alderen 1 til 24 måneder (tiden efter befrugtning ≥ 44 uger, vægt ≥ 3 kg). Personerne i studiet skulle gennemgå planlagte operationer under generel anæstesi og havde en ASA-status ≤ III. En enkelt dosis af ondansetron 0,1 mg/kg blev administreret inden for 5 minutter efter induktion af anæstesi. Antallet af personer, der oplevede mindst en emetisk episode under den 24-timer lange vurderingsperiode (ITT), var større for dem, der fik placebo, end for dem, der fik ondansetron (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Fire dobbeltblindede, placebokontrollerede studier er blevet udført hos 1.469 mandlige og kvindelige patienter (2-12 år), der skulle i generel anæstesi. Patienterne var randomiseret til enten en enkelt intravenøs dosis af ondansetron (0,1 mg/kg til pædiatriske patienter med en vægt på 40 kg eller derunder, 4 mg til pædiatriske patienter med en vægt på over 40 kg; antal patienter = 735) eller placebo (antal af patienter = 734).

Forsøgsmedicinen blev administreret over mindst 30 sekunder umiddelbart inden eller efter induktion af anæstesi. Ondansetron var signifikant mere effektiv end placebo til profylakse af kvalme og opkastning. Resultaterne af disse studier er vist i tabel 3.

Tabel 3. Profylakse og behandling af PONV hos pædiatriske patienter – behandlingsrespons over 24 timer

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Studie | Endepunkt | Ondansetron % | Placebo % | p-værdi |
| 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 emesis | 60 | 47 | 0,004 |

CR = ingen kvalme, behovsmedicin eller seponering.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ondonsetrons farmakokinetiske egenskaber er uændrede ved gentagen dosering.

En direkte korrelation mellem plasmakoncentration og antiemetisk virkning er ikke fastsat.

Absorption

En 4 mg intravenøs infusion af ondansetron givet over 5 minutter resulterer i en maksimal plasmakoncentration på ca. 65 ng/ml.

Distribution

Der er en ensartet fordeling af ondansetron efter oral, intramuskulær (IM) og intravenøs (IV) dosering med et steady-state fordelings-volumen på ca. 140 l. Tilsvarende systemisk eksponering nås efter IM og IV indgift af ondansetron.

Ondansetron har ikke en høj proteinbindingsgrad (70-76 %).

Biotransformation

Udskillelsen af ondansetron fra det systemiske kredsløb foregår hovedsagelig ved metabolisering i leveren gennem flere enzymatiske nedbrydningsveje. Den manglende tilstedeværelse af enzymet CYP2D6 (debrisoquin polymorphism), påvirker ikke ondansetrons farmakokinetik.

Elimination

Mindre end 5 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Halveringstiden er ca. 3 timer.

Specielle patientpopulationer

*Kønsforskelle*

Der er vist kønsbetingede forskelle i lagringen af ondansetron, idet kvinder viste større absorptionshastighed og -grad efter en oral dosis samt nedsat systemisk clearance og fordelingsvolumen (justeret for vægt).

Børn og unge (i alderen 1 måned til 17 år)

Hos pædiatriske patienter i alderen 1-4 måneder (n=19), der gennemgik operation, var vægtnormaliseret clearance ca. 30 % langsommere end hos patienter i alderen 5-24 måneder (n=22), men var sammenlignelig hos patienterne i alderen 3-12 år. Halveringstiden i patientgruppen i alderen 1-4 måneder var gennemsnitlig 6,7 timer sammenlignet med 2,9 timer for patienter i alderen 5-24 måneder og 3-12 år. Forskellen i de farmakokinetiske parametre i patientgruppen i alderen 1-4 måneder kan forklares ved den højere procentdel af kroppens samlede vandindhold hos nyfødte og en højere fordelingsvolumen for vandopløselige lægemidler såsom ondansetron.

Hos pædiatriske patienter i alderen 3-12 år, der gennemgik elektiv operation med generel anæstesi, var de absolutte værdier for ondansetrons clearance og fordelingsvolumen reduceret sammenlignet med værdierne hos voksne patienter. Begge parametre steg lineært med vægt og ved 12-års alderen, og værdierne nærmede sig dem for unge voksne. Når værdierne for clearance og fordelingsvolumen blev normaliseret af kropsvægt, var værdierne for disse parametre ens i de forskellige aldersgruppepopulationer. Vægtbaseret dosering kompenserer for aldersrelaterede ændringer og er effektiv ved normalisering af systemisk eksponering hos pædiatriske patienter.

Farmakokinetiske populationsanalyser blev udført med 428 subjekter (cancerpatienter, patienter der skulle opereres og raske frivillige) i alderen 1 måned til 44 år efter intravenøs administration af ondansetron. Baseret på denne analyse var den systemiske eksponering (AUC) af ondansetron efter oral eller intravenøs dosering hos børn og voksne sammenlignelig med den for voksne, undtagen for børn i alderen 1-4 måneder. Volumen var relateret til alder og var lavere hos voksne end hos spædbørn og børn. Clearance var forbundet med vægt, men ikke med alder, med undtagelse af børn i alderen 1-4 måneder. Det er svært at konkludere, om der var yderligere reduktion i clearance forbundet med alder hos spædbørn i alderen 1-4 måneder, eller om der var forskel forbundet med et lavt antal patienter i studiet i denne aldersgruppe. Eftersom patienter i alderen under 6 måneder kun får en enkelt dosis PONV, er nedsat clearance sandsynligvis ikke klinisk relevant.

*Ældre*

Tidlige Fase-1 forsøg i raske ældre frivillige viste et let aldersrelateret fald i clearance og en stigning i ondansetrons halveringstid. Bred interindividuel variation resulterede dog i et betragteligt overlap i farmakokinetiske parametre mellem unge (<65 år) og ældre patienter (≥65 år), og der var ingen overordnede forskelle i observeret sikkerhed og effekt mellem unge og ældre cancerpatienter i CINV kliniske studier, som kunne støtte en forskel i dosisanbefalingerne til ældre. På baggrund af mere nylige modeller af ondansetron plasmakoncentration og dosis-response, er en større effekt på QTcF forventet hos patienter ≥75 år sammenlignet med unge voksne. Specifikke dosisinformationer er anført for patienter over 65 år og over 75 år (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (creatinin clearance 15-60 ml/min.) er såvel den systemiske clearance som fordelingsvolumet nedsat efter intravenøs indgift af ondansetron og resulterer i en let øget eliminationshalveringstid (5,4 t), som dog ikke er klinisk relevant. En undersøgelse af patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion, som regelmæssigt kræver dialyse (undersøgt mellem dialyserne) viste efter intravenøs indgift stort set uændret farmakokinetik af ondansetron.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion blev ondansetrons systemiske clearance markant reduceret med forlængede eliminationshalveringstider (15-32 timer).

**5.3** **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er ikke fundet særlig risiko for mennesker på baggrund af traditionelle undersøgelser af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Et forsøg med klonede ionkanaler stammende fra menneskets hjerteceller viste, at ondansetron har potentiale til at påvirke hjertets repolarisering ved blokering af HERG kaliumkanaler ved kliniske relevante koncentrationer. Dosisafhængig QT forlængelse er blevet observeret i en grundig QT undersøgelse i frivillige mennesker (se pkt. 5.1 Farmakodynamiske egenskaber – QT forlængelse).

Reproduktionstoksikologiske undersøgelser med rotter og kaniner viste ingen indikationer på en skadelig effekt på fosteret, når ondansetron blev administreret under organogenese med henholdsvis ca. 6-gange og 24-gange den maksimale anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag baseret på legemsoverfladeareal.

I embryo-føtale udviklingsstudier hos rotter og kaniner fik drægtige dyr ondansetron i orale doser op til henholdsvis 15 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag i løbet af organogeneseperioden.

Bortset fra et lille fald i moderens vægtøgning hos kaninerne, var der ingen signifikante effekter af ondansetron på moderdyret eller på udviklingen af afkommet. Ved doser på 15 mg/kg/dag til rotter og 30 mg/kg/dag til kaniner var moderdyrets dosis henholdsvis ca. 6 og 24 gange den maksimale anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag baseret på legemsoverfladeareal.

I et præ- og postnatal udviklingstoksicitetsstudie fik drægtige rotter ondansetron i orale doser op til 15 mg/kg/dag fra dag 17 af drægtigheden til kuldets dag 21. Bortset fra et lille fald i moderens vægtøgning, var der ingen virkninger på de drægtige rotter og den præ-og postnatale udvikling af deres afkom herunder den reproduktive performance hos den parrede F1 generation. Ved en dosis på 15 mg/kg/dag i rotter var moderdyrets dosis ca. 6 gange den maksimale anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag baseret på legemsoverfladeareal.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i rotternes mælk. Mælk/plasma-ratio var 5,2:1.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid.

Natriumcitrat

Citronsyremonohydrat.

Saltsyre (til pH-justering)

Natriumhydroxid (til pH-justering)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ondansetron "Fresenius Kabi" infusion må kun blandes med de infusionsvæsker, som er anbefalet i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Uåbnet

3 år.

Efter første åbning

Dette lægemiddel skal anvendes umiddelbart efter første åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige temperaturopbevaringsbetingelser.

Opbevar flaskerne i yderkartonen for at beskytte mod lys.

**6.5** **Emballagetype og pakningsstørrelser**

LDPE-flasker lukket med en hætte indeholdende en gummiskive, som tillader indføring af nålen.

Hver flaske indeholder:

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

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

Pakningsstørrelser:

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

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6** **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Opløsningen skal visuelt inspiceres før brug. Kun klare, farveløse opløsninger praktisk talt uden partikler bør anvendes.

*Forligelighed med andre lægemidler:* De følgende lægemidler kan administreres samtidigt med Ondansetron "Fresenius Kabi" via Y-sitet på infusionssættet, der anvendes til ondansetron. Forligeligheden er generelt påvist i op til 1 time. Dog skal anbefalingerne fra producenterne af de lægemidler, der skal administreres samtidigt, tages i betragtning.

*Cisplatin:* Koncentrationer op til 0,48 mg/ml (f.eks. 240 mg i 500 ml).

*5-Fluorouracil:* Koncentrationer op til 0,8 mg/ml (400 mg i 500 ml) administreret ved en hastighed på mindst 20 ml pr. time (500 ml pr. 24 timer). Højere koncentrationer af 5-fluorouracil kan forårsage udfældning af ondansetron. 5-fluorouracil infusionen kan indeholde op til 0,045% w/v magnesiumchlorid udover de andre hjælpestoffer, som har vist sig forligelige.

*Carboplatin:* Koncentrationer op til 10 mg/ml (f.eks. 1000 mg i 100 ml).

*Etoposid:* Koncentrationer op til 0,25 mg/ml (f.eks. 250 mg i 1 liter).

*Ceftazidim:* Forligelighed er påvist for 2000 mg rekonstitueret med 20 ml natriumchlorid 0,9% (100 mg/ml) og 2000 mg rekonstitueret med 10 ml vand til injektionsvæsker (200 mg/ml).

*Cyclophosphamid:* Forligelighed er påvist for 1000 mg rekonstitueret med 50 ml natriumchlorid 0,9% (20 mg/ml).

*Doxorubicin:* Koncentrationer op til 2 mg/ml (f.eks. 100 mg i 50 ml).

*Dexamethason:* Forligelighed mellem dexamethasonnatrium-phosphat i koncentrationer op til 4 mg/ml og ondansetron er blevet påvist, hvilket understøtter administration af disse lægemidler igennem det samme infusionssæt.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Fresenius Kabi AB

Rapsgatan 7

75 174 Uppsala

Sverige

**Repræsentant**

Fresenius Kabi filial af Fresenius Kabi AB, Sverige

Islands Brygge 57

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,08 mg/ml: 65539

0,16 mg/ml: 65540

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. juli 2006 (injektionsvæske, opløsning)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. januar 2024