

 14. juli 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ondansetron "Noridem", injektionsvæske, opløsning**

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

34329

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ondansetron "Noridem"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml indeholder ondansetronhydrochloriddihydrat svarende til 2 mg ondansetron.

Hver 2 ml-ampul indeholder 4 mg ondansetron.

Hver 4 ml-ampul indeholder 8 mg ondansetron.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,313 mmol (7,2 mg) natrium pr. 2 ml ampul.

Dette lægemiddel indeholder 0,626 mmol (14,4 mg) natrium pr. 4 ml ampul.

Alle hjælpestoffer er anført under punkt 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

Klar og farveløs, vandig opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Ondansetron er indiceret til behandling af kvalme og opkastning fremkaldt af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling. Ondansetron er også indiceret til forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning.

Pædiatrisk population

Ondansetron er indiceret til behandling af kvalme og opkastning forårsaget af cytotoksisk kemoterapi hos børn og unge i alderen 6 måneder til 17 år.

Ondansetron-injektion er indiceret til forebyggelse eller behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos børn og unge i alderen 1 måned til 17 år.

**4.2 Dosering og administration**

Kvalme og opkast fremkaldt af kemoterapi og strålebehandling (CINV og RINV)

Kræftbehandlingens emetogene potentiale varierer afhængigt af doserne og kombination af kemoterapi og strålebehandling. Valg af doseringsregimen bør bestemmes af sværhedsgraden af den emetogene påvirkning.

CINV og RINV hos voksne

Dosisområdet for ondansetron er 8-32 mg dagligt og vælges som vist nedenfor.

Den anbefalede intravenøse eller intramuskulære dosis af ondansetron er 8 mg, og indgives umiddelbart før behandlingen.

*Høj-emetogen kemoterapi*

Til patienter, der får høj-emetogen kemoterapi, kan der indgives en maksimal startdosis på 16 mg ondansetron i.v. over 15 minutter. Der må ikke gives en enkelt dosis på over 16 mg på grund af dosisafhængig forøgelse af risikoen for QT-forlængelse (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Ondansetron har vist sig at være lige effektiv i følgende doseringsprogrammer i løbet af de første 24 timer af kemoterapien:

* En enkelt dosis på 8 mg ved langsom intravenøs injektion (på mindst 30 sekunder) eller intramuskulær injektion umiddelbart før kemoterapi.
* En dosis på 8 mg ved langsom intravenøs injektion (på mindst 30 sekunder) eller intramuskulær injektion umiddelbart før kemoterapi, efterfulgt af yderligere to intravenøse injektioner (på mindst 30 sekunder) eller intramuskulære doser på 8 mg med fire timers mellemrum, eller ved konstant infusion af 1 mg/time i op til 24 timer.
* Den maksimale startdosis intravenøst er 16 mg fortyndet i 50-100 ml natriumchlorid 0,9 % w/v eller anden kompatibel infusionsvæske (se pkt. 6.6) og skal indgives over mindst 15 minutter umiddelbart før kemoterapi. Efter den første dosis ondansetron kan der gives yderligere to doser på 8 mg intravenøst (i løbet af mindst 30 sekunder) eller intramuskulært med fire timers mellemrum.

Virkningen af ondansetron ved høj-emetogen kemoterapi kan forstærkes ved tilsætning af en enkelt intravenøs dosis dexamethasonnatriumphosphat, 20 mg, administreret før kemoterapien.

Der anbefales oral behandling for at beskytte mod forsinket eller langvarig opkastning efter de første 24 timer. Den anbefalede orale dosis er 8 mg, og skal tages to gange dagligt.

Valg af doseringsregimen bør bestemmes af sværhedsgraden af den emetogene påvirkning.

Pædiatrisk population

*CINV hos børn og unge (i alderen 6 måneder til 17 år)*

Dosis for CINV kan beregnes ud fra kropsoverfladeareal (BSA) eller vægt. Vægtbaseret dosering resulterer i højere totale daglige doser sammenlignet med BSA-baseret dosering (se pkt. 4.4 og 5.1).

I pædiatriske kliniske forsøg blev ondansetron givet som i.v. infusion fortyndet i 25-50 ml natriumchlorid 0,9 % w/v eller anden kompatibel infusionsvæske (se pkt. 6.6) og infunderet over mindst 15 minutter.

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske forsøg om anvendelse af ondansetron til strålebehandlingsinduceret kvalme og opkastning hos børn.

*Dosering efter kropsoverfladeareal (BSA)*

Ondansetron skal indgives umiddelbart før kemoterapi som en enkelt intravenøs dosis på 5 mg/m2. Den intravenøse enkeltdosis må ikke overstige 8 mg.

Oral dosering kan påbegyndes 12 timer senere og kan fortsætte i op til 5 dage (Tabel 1).

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

Tabel 1 - BSA-baseret dosering til CINV (6 måneder til 17 år)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **BSA** | **Dag 1 (a,b)** | **Dag 2 – 6 (b)** |
| < 0,6 m2 | 5 mg / m2 i.v. plus 2 mg sirup efter 12 timer | 2 mg sirup hver 12. time |
| ≥ 0,6 m2 | 5 mg / m2 i.v. plus 4 mg sirup eller tablet efter 12 timer | 4 mg sirup eller tablet hver 12. time |

a Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.

b Den samlede dosis i løbet af et døgn må ikke overstige en voksendosis på 32 mg.

*Dosering efter kropsvægt*

Vægtbaseret dosering resulterer i højere totale daglige doser sammenlignet med BSA-baseret dosering (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ondansetron skal indgives umiddelbart før kemoterapi som en enkelt intravenøs dosis på 0,15 mg/kg. Den intravenøse enkeltdosis må ikke overstige 8 mg.

På Dag 1 kan der gives yderligere to intravenøse doser med 4 timers mellemrum.

Oral dosering kan påbegyndes 12 timer senere og kan fortsætte i op til 5 dage (Tabel 2).

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

Tabel 2 - Vægtbaseret dosering for CINV (i alderen 6 måneder til 17 år)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vægt** | **Dag 1 (a,b)** | **Dag 2 – 6 (b)** |
| ≤ 10 kg | Op til 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time | 2 mg sirup hver 12. time |
| > 10 kg | Op til 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time | 4 mg sirup eller tablet hver 12. time |

a Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.

b Den samlede dosis i løbet af et døgn må ikke overstige en voksendosis på 32 mg.

*CINV og RINV hos ældre*

For patienter i alderen 65-74 år kan dosisprogrammet for voksne følges. Alle intravenøse doser skal fortyndes i 50-100 ml 0,9 % natriumchloridopløsning eller anden kompatibel infusionsvæske (se punkt 6.6) og indgives over 15 minutter.

Hos patienter, der er 75 år eller ældre, bør den første intravenøse dosis af ondansetron ikke overstige 8 mg. Alle intravenøse doser skal fortyndes i 50-100 ml 0,9 % natriumchloridopløsning eller anden kompatibel infusionsvæske (se punkt 6.6) og indgives over 15 minutter. Startdosis på 8 mg kan efterfølges af to yderligere intravenøse doser på 8 mg, der indgives over 15 minutter med mindst fire timers mellemrum (se pkt. 5.2).

Postoperativ kvalme og opkastning (PONV)

*PONV hos voksne*

Til forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning er den anbefalede dosis ondansetron en enkeltdosis på 4 mg, der indgives intramuskulært eller langsomt intravenøst ved induktion af anæstesi.

Til behandling af etableret postoperativ kvalme og opkastning anbefales en enkelt dosis på 4 mg givet intramuskulært eller langsomt intravenøst.

*Pædiatrisk population*

*PONV hos børn og unge (i alderen 1 måned til 17 år)*

Til forebyggelse af PONV hos børn, der opereres under fuld narkose, kan en enkelt dosis ondansetron indgives langsomt intravenøst (ikke mindre end 30 sekunder) i en dosis på 0,1 mg/kg op til maksimalt 4 mg enten før, under eller efter induktion af anæstesi.

Til behandling af PONV hos børn efter operation, der opereres under fuld anæstesi, kan en enkelt dosis ondansetron indgives ved langsom, intravenøs injektion (ikke mindre end 30 sekunder) i en dosis på 0,1 mg/kg op til maksimalt 4 mg.

*Ældre*

Der er begrænset erfaring med anvendelse af ondansetron til forebyggelse og behandling af PONV hos ældre, men ondansetron tolereres godt af patienter over 65 år, der får kemoterapi.

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at ændre den daglige dosis, doseringshyppighed eller administrationsvej.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Ondansetrons clearance er betydeligt reduceret, og serumhalveringstiden er betydeligt forlænget hos personer med moderat til svær nedsat leverfunktion. Hos sådanne patienter bør en samlet daglig dosis på 8 mg i.v. eller oralt ikke overskrides.

*Patienter med dårlig spartein/debrisoquine-metabolisme*

Halveringstiden for ondansetron er ikke ændret hos personer, der er klassificeret som dårlige metaboliserende personer af spartein og debrisoquine. Derfor vil gentagen dosering hos sådanne patienter ikke medføre andre lægemiddeleksponeringsniveauer end hos den generelle befolkning. Det er ikke nødvendigt at ændre den daglige dosis eller doseringshyppighed.

**4.3 Kontraindikationer**

Baseret på rapporter om alvorlig hypotension og bevidsthedstab, når ondansetron blev administreret sammen med apomorphinhydrochlorid, er samtidig brug med apomorphin kontraindiceret (se pkt. 4.5).

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne, der er nævnt i pkt 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er blevet rapporteret overfølsomhedsreaktioner hos patienter, der har udvist overfølsomhed over for andre selektive 5HT3-receptorantagonister. Respiratoriske hændelser skal behandles symptomatisk, og klinikere skal være særligt opmærksomme på disse som forstadier til overfølsomhedsreaktioner.

Ondansetron forlænger QT-intervallet dosisafhængigt (se pkt. 5.1). Derudover er der efter markedsføring indberettet tilfælde af Torsade de Pointes hos patienter, der anvender ondansetron. Ondansetron bør undgås hos patienter med medfødt langt QT-syndrom. Ondansetron skal administreres med forsigtighed hos patienter, der har eller kan udvikle forlængelse af QTc, herunder patienter med elektrolytabnormiteter, kongestiv hjerteinsufficiens, bradykardi, ledningsforstyrrelser og hos patienter, der tager antiarytmika eller beta-adrenerge blokerende midler eller andre lægemidler, der fører til QT-forlængelse eller elektrolytabnormiteter.

Der er rapporteret tilfælde af myokardieiskæmi hos patienter behandlet med ondansetron. Hos nogle patienter, især i tilfælde af intravenøs administration, opstod der symptomer umiddelbart efter administration af ondansetron. Patienterne skal gøres opmærksom på tegn og symptomer på myokardieiskæmi.

Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi skal korrigeres før indgivelse af ondansetron.

Der er indberettet tilfælde efter markedsføring, hvor patienter har udviklet serotoninsyndrom (herunder ændret mental tilstand, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormiteter) efter samtidig brug af ondansetron og andre serotonergiske lægemidler (herunder selektive serotonin-genoptagelsesinhibitorer (SSRI'er) og serotonin-noradrenalin-genoptagelsesinhibitorer (SNRI'er)). Hvis samtidig behandling med ondansetron og andre serotonergiske lægemidler er klinisk begrundet, anbefales det at observere patienten nøje.

Da ondansetron er kendt for at øge transittiden i tyktarmen, bør patienter med tegn på subakut tarmobstruktion overvåges efter administration.

Hos patienter, der har fået foretaget adenotonsillær kirurgi, kan forebyggelse af kvalme og opkastning med ondansetron maskere latent blødning. Derfor bør sådanne patienter følges nøje efter behandling med ondansetron.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. ampul, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter, der får ondansetron sammen med hepatotoksiske kemoterapeutiske midler, skal overvåges nøje for nedsat leverfunktion.

Kemoterapi-induceret kvalme og opkastning

Ved beregning af dosis på mg/kg-basis og administration af tre doser med 4 timers mellemrum vil den samlede daglige dosis være højere end ved administration af en enkelt dosis på 5 mg/m2 efterfulgt af en oral dosis. Den sammenlignende effekt af disse to forskellige doseringsregimener er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg. Sammenligning på tværs af forsøg viser samme effekt for de to regimener (se pkt. 5.1).

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

Der er ingen tegn på, at ondansetron inducerer eller hæmmer metabolismen af andre lægemidler, der ofte administreres på samme tid. Specifikke studier har vist, at der ikke er nogen interaktioner, når ondansetron administreres sammen med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morphin, lidocain, thiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseres af flere hepatiske cytochrom P-450-enzymer: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. På grund af de mange metaboliske enzymer, der kan metabolisere ondansetron, kompenseres enzymhæmning eller nedsat aktivitet af et enzym (f.eks. CYP2D6-genmangel) normalt af andre enzymer og bør kun medføre en ubetydelig eller ingen signifikant ændring i den samlede clearance af ondansetron eller dosisbehovet.

Der skal udvises forsigtighed, når ondansetron administreres sammen med lægemidler, der forlænger QT-intervallet (herunder visse cytotoksiske midler) og/eller forårsager elektrolytforstyrrelser. (se punkt 4.4).

Anvendelse af ondansetron sammen med QT-forlængende lægemidler kan medføre yderligere QT-forlængelse. Samtidig brug af ondansetron med kardiotoksiske lægemidler (f.eks. anthracycliner såsom doxorubicin, daunorubicin eller trastuzumab), antibiotika (såsom erythromycin), svampemidler (såsom ketoconazol), antiarytmika (såsom amiodaron) og betablokkere (såsom atenolol eller timolol) kan øge risikoen for arytmier. (se punkt 4.4).

*Serotonerge lægemidler (f.eks. SSRI'er og SNRI'er*)

Der er indberettet tilfælde efter markedsføring af serotoninsyndrom (herunder ændret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormiteter) efter samtidig brug af ondansetron og andre serotonergiske lægemidler (herunder SSRI'er og SNRI'er). (se punkt 4.4)

*Apomorphin*

Baseret på rapporter om alvorlig hypotension og bevidsthedstab, når ondansetron blev administreret sammen med apomorphinhydrochlorid, er samtidig brug med apomorphin kontraindiceret.

*Phenytoin, carbamazepin og rifampicin*

Hos patienter behandlet med potente induktorer af CYP3A4 (dvs. fenytoin, carbamazepin og rifampicin) var den orale clearance af ondansetron forøget, og ondansetronkoncentrationerne i blodet nedsat.

*Tramadol*

Data fra mindre forsøg tyder på, at ondansetron kan nedsætte den smertestillende virkning af tramadol.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder

Fertile kvinder bør overveje at bruge prævention.

Graviditet

Baseret på erfaringer fra epidemiologiske studier hos kvinder er ondansetron mistænkt for at forårsage orofaciale misdannelser, når det administreres i første trimester af graviditeten.

I et kohorteforsøg omfattende 1,8 millioner graviditeter var anvendelse af ondansetron i første trimester forbundet med en øget risiko for mundspalte (3 ekstra tilfælde pr. 10.000 behandlede kvinder; justeret relativ risiko 1,24 (95 % CI 1,03-1,48)).

De tilgængelige epidemiologiske studier af hjertefejl viser modstridende resultater.

Dyreforsøg har ikke vist direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til reproduktionstoksicitet. Ondansetron bør ikke anvendes i første trimester af graviditeten.

Graviditetstest

Der bør foretages graviditetstest hos fertile kvinder, inden behandlingen med ondansetron påbegyndes.

Amning

Der foreligger ikke tilstrækkelige oplysninger om udskillelsen af ondansetron/metabolitter i modermælk eller om ondansetrons virkning på mælkeproduktionen. Tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af ondansetron/metabolitter i modermælk (se pkt. 5.3). Der kan ikke udelukkes en risiko for nyfødte/spædbørn. Ondansetron bør ikke gives, hvis en kvinde ammer.

Fertilitet

Der er ingen data om virkningerne af ondansetron på fertiliteten hos mennesker.

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

Ikke mærkning.

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

I psykomotoriske tests forringer ondansetron ikke præstationen og forårsager ikke sedation.

Der forventes ingen skadelige virkninger på sådanne aktiviteter ud fra ondansetrons farmakologi.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er angivet nedenfor efter organsystem og hyppighed.

Hyppighed er defineret således: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100); sjælden: (≥1/10 000 til <1/1 000); meget sjælden: (<1/10 000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Meget almindelige, almindelige og sjældne hændelser er generelt blevet fastlagt på baggrund af data fra kliniske forsøg. Forekomsten i placebogruppen er også taget i betragtning. Sjældne og meget sjældne hændelser er generelt fastslået på baggrund af spontane data indsamlet efter markedsføring.

Følgende hyppigheder er estimeret ved standard anbefalede doser af ondansetron. Bivirkningerne hos børn og unge var sammenlignelige med dem, der ses hos voksne.

|  |
| --- |
| **Immunsystemet** |
| Sjælden  | Umiddelbare overfølsomhedsreaktioner, undertiden alvorlige, herunder anafylaksi.  |
| **Nervesystemet** |
| Meget almindelig  | Hovedpine |
| Ikke almindelig  | Kramper, bevægelsesforstyrrelser (herunder ekstrapyramidale reaktioner såsom dystoniske reaktioner, okulogyriske kriser og dyskinesi)(1). |
| Sjælden  | Svimmelhed, hovedsageligt ved hurtig intravenøs administration. |
| **Øjne** |
| Sjælden  | Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn) hovedsageligt under hurtig intravenøs administration. |
| Meget sjælden  | Forbigående synsforstyrrelser, hovedsageligt under intravenøs administration.(2)  |
| **Hjerte** |
| Ikke almindelig  | Arytmier, brystsmerter med eller uden ST-segmentdepression, bradykardi.  |
| Sjælden | QTc-forlængelse (herunder Torsade de Pointes). |
| Ikke kendt | Myokardieiskæmi (se pkt. 4.4) |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Almindelig  | Rødmen eller følelsen af at have det for varmt |
| Ikke almindelig  | Hypotension |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Ikke almindelig  | Hikke |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Almindelig  | Forstoppelse |
| **Lever- og galdeveje** |
| Ikke almindelig  | Asymptomatiske forhøjelser i leverfunktionsprøver(3).  |
| **Hud og subkutane væv** |
| Meget sjælden | Toksisk hududslæt, herunder toksisk epidermal nekrolyse. |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| Almindelig | Lokale reaktioner på i.v.-injektionsstedet. |

1. Observeret uden definitive tegn på vedvarende kliniske følgevirkninger.

2. De fleste af de rapporterede tilfælde af blindhed blev løst inden for 20 minutter. De fleste patienter havde fået kemoterapeutiske stoffer, herunder cisplatin. Nogle tilfælde af forbigående blindhed blev rapporteret som værende af kortikal oprindelse.

3. Disse hændelser blev ofte 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

**4.9 Overdosering**

Symptomer og tegn

Der er begrænset erfaring med overdosering af ondansetron. I de fleste tilfælde svarede symptomerne til dem, der allerede er rapporteret hos patienter, der fik anbefalede doser (se pkt. 4.8). Der er rapporteret symptomer såsom synforstyrrelser, svær forstoppelse, hypotension og en vasovagal episode med forbigående AV-blok i anden grad.

Ondansetron forlænger QT-intervallet dosisafhængigt. Der anbefales EKG-overvågning i tilfælde af overdosering.

Pædiatrisk population

Der er rapporteret pædiatriske tilfælde svarende til serotoninsyndrom efter utilsigtet oral overdosering af ondansetron (overskridelse af den estimerede indtagelse på 4 mg/kg) hos spædbørn og små børn i alderen 12 måneder til 2 år.

Behandling

Der findes ingen specifik antidot mod ondansetron, og i tilfælde af mistanke om overdosering skal der derfor gives symptomatisk og understøttende behandling efter behov.

Yderligere behandling skal være klinisk indiceret eller som anbefalet af det nationale giftinformationscenter, hvis et sådant findes.

Anvendelse af ipecacuanha til behandling af overdosering med ondansetron frarådes, da det er usandsynligt, at patienterne vil reagere på grund af ondansetrons egen antiemetiske virkning.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og kvalmestillende midler, serotonin (5-HT3) antagonister, ATC-kode: A04AA01.

Virkningsmekanisme

Ondansetron er en potent, meget selektiv 5HT3-receptorantagonist. Den præcise virkningsmekanisme i forbindelse med kontrol af kvalme og opkastning er ikke kendt. Kemoterapeutiske midler og strålebehandling kan forårsage frigivelse af 5HT i tyndtarmen, hvilket udløser en opkastningsrefleks ved at aktivere vagale afferenter via 5HT3-receptorer. Ondansetron blokerer udløsningen af denne refleks. Aktivering af vagale afferenter kan også forårsage frigivelse af 5HT i postremaområdet, der er placeret i bunden af fjerde ventrikel, hvilket også kan fremme opkastning gennem en centralmekanisme. Ondansetrons virkning ved behandling af kvalme og opkastning forårsaget af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling skyldes således sandsynligvis antagonisme af 5HT3-receptorer på neuroner i både det perifere og centrale nervesystem. Virkningsmekanismerne ved postoperativ kvalme og opkastning er ikke kendte, men der kan være fælles veje med cytotoksisk induceret kvalme og opkastning.

Ondansetron ændrer ikke plasmakoncentrationen af prolactin.

QT-forlængelse

Virkningen af ondansetron på QTc-intervallet blev evalueret i et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret og positivt (moxifloxacin) kontrolleret crossover-forsøg hos 58 raske voksne mænd og kvinder. Ondansetron-doser omfattede 8 mg og 32 mg intravenøst over 15 minutter. Ved den højeste testede dosis på 32 mg var den maksimale gennemsnitlige (øvre grænse for 90 % CI) forskel i QTcF fra placebo efter baseline-korrektion 19,6 (21,5) millisekunder. Ved den lavere testede dosis på 8 mg var den maksimale gennemsnitlige (øvre grænse for 90 % CI) forskel i QTcF fra placebo efter baseline-korrektion 5,8 (7,8) millisekunder. I dette forsøg var der ingen QTcF-målinger på over 480 millisekunder, og ingen QTcF-forlængelse var højere end 60 millisekunder. Der blev ikke observeret signifikante ændringer i de målte elektrokardiografiske PR- og QRS-intervaller.

*Pædiatrisk population*

Kemoterapi-induceret kvalme og opkastning

Virkningen af ondansetron til kontrol af opkastning og kvalme forårsaget af kemoterapi mod kræft blev vurderet i et dobbeltblindt, randomiseret forsøg med 415 patienter i alderen 1-18 år (S3AB3006). På dagene med kemoterapi fik patienterne enten ondansetron 5 mg/m2 intravenøst og ondansetron 4 mg oralt efter 8-12 timer eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenøst og placebo oralt efter 8-12 timer. Efter kemoterapi fik begge grupper 4 mg ondansetron-sirup to gange dagligt i 3 dage. Der var fuldstændig kontrol af opkastning på den værste dag af kemoterapien hos 49 % (5 mg/m2 intravenøst og ondansetron 4 mg oralt) og 41 % (0,45 mg/kg intravenøst og placebo oralt). Efter kemoterapi fik begge grupper 4 mg ondansetron-sirup to gange dagligt i 3 dage. Der var ingen forskel i den samlede forekomst eller karakter af bivirkninger mellem de to behandlingsgrupper.

Et dobbeltblindt, randomiseret, placebokontrolleret forsøg (S3AB4003) med 438 patienter i alderen 1-17 år viste fuldstændig kontrol af opkastning på den værste dag af kemoterapien hos:

* 73 % af patienterne, når ondansetron blev administreret intravenøst i en dosis på 5 mg/m2 intravenøst sammen med 2-4 mg dexamethason oralt.
* 71 % af patienterne, når ondansetron blev administreret som sirup i en dosis på 8 mg sammen med 2-4 mg dexamethason oralt på kemoterapidagene.

Efter kemoterapi fik begge grupper 4 mg ondansetron-sirup to gange dagligt i 2 dage. Der var ingen forskel i forekomsten eller karakteren af bivirkninger mellem de to behandlingsgrupper.

Ondansetrons virkning hos 75 børn i alderen 6-48 måneder blev undersøgt i et åbent, ikke-komparativt, enkeltgruppeforsøg (S3A40320). Alle børn fik tre doser på 0,15 mg/kg intravenøst ondansetron, administreret 30 minutter før start af kemoterapien og derefter 4 og 8 timer efter den første dosis. Der blev opnået fuldstændig kontrol af opkastning hos 56 % af patienterne.

I et andet åbent, ikke-komparativt, enkeltgruppeforsøg (S3A239) blev virkningen af en intravenøs dosis på 0,15 mg/kg ondansetron efterfulgt af to orale doser på 4 mg ondansetron til børn under 12 år og 8 mg til børn på 12 år og derover (samlet antal børn n= 28) undersøgt. Der blev opnået fuldstændig kontrol af opkastning hos 42 % af patienterne.

Postoperativ kvalme og opkastning

Virkningen af en enkelt dosis ondansetron til forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret forsøg med 670 børn i alderen 1- 24 måneder (postkonceptionel alder ≥ 44 uger, vægt ≥ 3 kg). De inkluderede patienter skulle gennemgå elektiv kirurgi under generel anæstesi og havde en ASA-status på ≤ III. Der blev administreret en enkelt dosis ondansetron 0,1 mg/kg inden for fem minutter efter induktion af anæstesi. Andelen af forsøgspersoner, der oplevede mindst én opkastning i løbet af den 24-timers vurderingsperiode (ITT), var højere for patienter, der fik placebo, end for patienter, der fik ondansetron (28 % mod 11%, p <0.0001).

Der er udført fire dobbeltblinde, placebokontrollerede forsøg hos 1.469 mandlige og kvindelige patienter (i alderen 2-12 år), der var under generel anæstesi. Patienterne blev randomiseret til enten enkelt intravenøse doser af ondansetron (0,1 mg/kg til pædiatriske patienter, der vejede 40 kg eller derunder, 4 mg til pædiatriske patienter, der vejede over 40 kg; antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Forsøgslægemidlet blev administreret over mindst 30 sekunder, umiddelbart før eller efter induktion af anæstesi. Ondansetron var væsentligt mere effektivt end placebo til forebyggelse af kvalme og opkastning. Resultaterne af disse forsøg er sammenfattet i Tabel 3.

Tabel 3 - Forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos pædiatriske patienter – Behandlingsrespons over 24 timer

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Forsøg** | **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 opkastning | 60 | 47 | 0,004 |

CR = ingen opkastninger, akutmedicin eller seponering

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ondansetron udskilles efter oral, intramuskulær eller intravenøs dosering hos voksne på samme måde med en terminal halveringstid på ca. 3 timer og en steady state-distributionsvolumen på ca. 140 liter. Der opnås tilsvarende systemisk eksponering efter intramuskulær og intravenøs administration af ondansetron.

Ondansetron er ikke stærkt proteinbundet (70-76 %). Ondansetron cleares fra den systemiske cirkulation hovedsageligt ved levermetabolisme gennem flere enzymatiske veje. Mindre end 5 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urinen. Fraværet af enzymet CYP2D6 (debrisoquine-polymorfismen) har ingen indvirkning på ondansetrons farmakokinetik. De farmakokinetiske egenskaber af ondansetron er uændrede ved gentagen dosering. Forsøg hos raske ældre frivillige har vist en svag, men klinisk ubetydelig aldersbetinget stigning i både oral biotilgængelighed og halveringstid for ondansetron.

Der blev påvist kønsforskelle i dispositionen af ondansetron, idet kvinder havde en højere absorptionshastighed og -grad efter oral indgift og nedsat systemisk clearance og distributionsvolumen (justeret for vægt).

Pædiatrisk population

Hos småbørn i alderen 1-4 måneder (n = 19), der blev opereret, var vægtnormaliseret clearance ca. 30 % langsommere end hos patienter i alderen 5-24 måneder. (n = 22), men sammenlignelig med patienter i alderen 3-12 år. Halveringstiden i patientpopulationen på 1-4 måneder. blev rapporteret til i gennemsnit 6,7 timer sammenlignet med 2,9 timer for patienter i aldersgruppen 5-24 mdr. og 3-12 år. Forskellene i farmakokinetiske parametre i patientpopulationen på 1-4 måneder kan delvis forklares ved den højere procentdel af total kropsvæske hos nyfødte og spædbørn og et højere distributionsvolumen for vandopløselige lægemidler såsom ondansetron.

Hos børn i alderen 3-12 år, der blev opereret under fuld anæstesi, var de absolutte værdier for både clearance og fordelingsvolumen af ondansetron reduceret sammenlignet med værdierne hos voksne patienter. Begge parametre steg lineært med vægten, og ved 12-åsalderen nærmede værdierne sig de samme, som ses hos unge voksne. Når clearance- og distributionsvolumenværdierne blev normaliseret efter kropsvægt, var værdierne for disse parametre ens mellem de forskellige aldersgrupper. Anvendelse af vægtbaseret dosering kompenserer for aldersrelaterede ændringer og er effektiv til normalisering af systemisk eksponering hos pædiatriske patienter.

Der er blevet foretaget en populationsfarmakokinetisk analyse hos 428 forsøgspersoner (kræftpatienter, kirurgiske patienter 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 unge sammenlignelig med voksne, med undtagelse af spædbørn i alderen 1- 4 måneder. Distributionsvolumen var relateret til alder og var lavere hos voksne end hos spædbørn og børn. Clearance var relateret til vægt, men ikke til alder, med undtagelse af spædbørn i alderen 1-4 måneder. Det er vanskeligt at konkludere, om der var en yderligere reduktion i clearance i forbindelse med alder hos spædbørn i alderen 1-4 måneder, eller om det blot var en iboende variabilitet på grund af det lave antal undersøgte personer i denne aldersgruppe. Da patienter under 6 måneder kun får en enkelt dosis ved PONV, er det ikke sandsynligt, at en nedsat clearance vil være klinisk relevant.

Ældre

Tidlige fase I-forsøg med ondansetron hos raske, ældre frivillige viste et mindre aldersrelateret fald i clearance og en forøgelse af halveringstiden. Imidlertid medførte store individuelle forskelle betydelig overlapning i farmakokinetiske parametre mellem unge (< 65 år) og ældre (≥ 65 år), og der blev ikke observeret nogen generelle forskelle i sikkerhed eller virkning mellem unge og ældre kræftpatienter, der deltog i kliniske forsøg med CINV, som kunne understøtte en anden doseringsanbefaling for ældre.

Baseret på nyere ondansetron-plasmakoncentrationer og eksponerings-respons-modellering forventes en større effekt på QTcF hos patienter ≥ 75 år sammenlignet med unge voksne. Der er specifikke doseringsoplysninger for patienter over 65 år og over 75 år til i.v. dosering (se pkt. 4.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance 15-60 ml/min) er både den systemiske clearance og fordelingsvolumen reduceret, hvilket resulterer i en svag, men klinisk ubetydelig forøgelse af eliminationshalveringstiden (5,4 timer). Et forsøg hos patienter med alvorlig nedsat nyrefunktion, der krævede regelmæssig hæmodialyse (undersøgt mellem dialysebehandlinger), viste, at ondansetrons farmakokinetik var stort set uændret.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med alvorlig leverinsufficiens er ondansetrons systemiske clearance markant reduceret med forlænget halveringstid (15-32 timer) og en oral biotilgængelighed på næsten 100 % på grund af reduceret præsystemisk metabolisme.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Et studie af klonede humane hjerteionkanaler har vist, at ondansetron muligvis kan påvirke hjerterepolarisation via blokering af hERG-kaliumkanaler i klinisk relevante koncentrationer. Der er observeret dosisafhængig QT-forlængelse i et grundigt QT-forsøg hos frivillige personer (se pkt. 5.1). I embryonale og føtale utviklingsforsøg hos rotter og kaniner fik drægtige dyr orale doser af ondansetron på op til henholdsvis 15 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag i organogeneseperioden. Med undtagelse af et mindre fald i moderdyrenes vægtøgning hos kaniner var der ingen signifikante virkninger af ondansetron på moderdyrene eller afkommet. Ved doser på 15 mg/kg/dag til rotter og 30 mg/kg/dag til kaniner var moderens dosis ca. 6 og 24 gange den maksimale anbefalede orale dosis til mennesker på 24 mg/dag, baseret på kropsoverfladeareal. I et præ- og postnatal udviklingstoksicitetsforsøg fik drægtige rotter orale doser af ondansetron på op til 15 mg/kg/dag fra drægtighedsdag 17 til kulddag 21. Med undtagelse af en svag reduktion i moderdyrets vægtøgning var der ingen virkninger på de drægtige rotter og deres afkoms præ- og postnatale udvikling, ej heller reproduktionsevnen hos den parrede F1-generation. Ved en dosis på 15 mg/kg/dag hos rotter var moderdyrets dosis ca. 6 gange den maksimale anbefalede orale dosis til mennesker på 24 mg/dag baseret på BSA.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Citronsyremonohydrat

Natriumcitratdihydrat

Natriumchlorid

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Ondansetron-injektion må ikke indgives i samme sprøjte eller infusion med andre lægemidler. Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler undtagen dem, der er nævnt i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

Glasampuller: 3 år.

Plastampuller indpakket i individuelle blisterpakninger af aluminiumsfolie: 3 år.

Plastampuller indpakket i en beskyttelsespose: 3 år.

Anvendes indenfor 4 måneder efter åbning af beskyttelsesposen.

Efter fortynding

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet ved anvendelse efter 24 timers opbevaring ved

25 °C og 36 timers opbevaring i køleskab (2-8 °C). Fortyndinger af ondansetron-injektion i kompatible, intravenøse infusionsvæsker er stabile under normale lysforhold i rummet eller dagslys i mindst 24 timer, og således unødvendigt at beskytte mod lys under infusionen.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre åbnings- eller fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis produktet ikke anvendes straks, er det brugerens ansvar at sikre korrekt opbevaring.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3 for opbevaringsbetingelser for det fortyndede lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

2 ml- og 4 ml-polypropylen og ""blow-fill-sealed"" ampul med skruelåg.

Plastampullerne er pakket ind i individuelle blisterpakninger af aluminiumsfolie og lagt i kartonæsker. Alternativt kan strimler med 5 plastampuller være indpakket i en beskyttelsespose og lagt i kartonæsker.

Pakningsstørrelser: 5, 10 og 50 plastampuller.

Klar, farveløs glasampul (Ph. EUR, type I)

Glasampullerne er anbragt i plasthylstre inden i kartonæsker.

Pakningsstørrelser: 5 glasampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ondansetron bør ikke autoklaveres.

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

Kompatibilitet med intravenøse væsker

Ondansetron-injektion må kun blandes med disse anbefalede infusionsvæsker:

|  |  |
| --- | --- |
| **Fortyndingsmiddel** | **Resulterende koncentration af ondansetron** |
| Natriumchloridopløsning til infusion 0,9 % w/v | 0,16 mg/ml |
| Glucoseopløsning til infusion 5 % w/v | 0,16 mg/ml |
| Mannitolopløsning til infusion 10 % w/v  | 0,16 mg/ml |
| Ringer's opløsning til infusion  | 0,16 mg/ml |
| Kaliumchlorid 0,3 % w/v og natriumchlorid 0,9 % w/v opløsning til infusion  | 0,16 mg/ml |
| Kaliumklorid 0,3 % w/v og glucose 5 % w/v, opløsning til infusion  | 0,16 mg/ml |

I overensstemmelse med god farmaceutisk praksis skal fortyndinger af ondansetron-injektion i intravenøse væsker tilberedes på infusionstidspunktet. Det er imidlertid påvist, at fortyndinger af ondansetron i polyethylenflasker med følgende intravenøse infusionsvæsker forbliver stabile i 24 timer ved stuetemperatur (25 ± 2°C) eller 36 timer i køleskab (2-8°C).

Kompatibilitet med andre lægemidler

Ondansetron kan indgives ved intravenøs infusion med 1 mg/time, f.eks. fra en infusionspose eller sprøjtepumpe. Følgende lægemidler kan administreres via Y-stykket på et infusionssæt til ondansetronkoncentrationer på 16-160 mikrogram/ml (f.eks. henholdsvis 8 mg/500 ml og 8 mg/50 ml):

*Cisplatin*

Koncentrationer op til 0,48 mg/ml (f.eks. 240 mg i 500 ml) administreret over 1 til 8 timer.

*5-Fluorouracil*

Koncentrationer op til 0,8 mg/ml (f.eks. 2,4 g i 3 liter eller 400 mg i 500 ml) administreret med en hastighed på mindst 20 ml pr. time (480 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 ud over andre hjælpestoffer, der har vist sig at være kompatible.

*Carboplatin*

Koncentrationer i området 0,18 mg/ml til 9,9 mg/ml (f.eks. 90 mg i 500 ml til 990 mg i 100 ml), administreret over ti minutter til en time.

*Etoposid*

Koncentrationer i området 0,14 mg/ml til 0,25 mg/ml (f.eks. 70 mg i 500 ml til 250 mg i 1 l), administreret over 30 minutter til en time.

*Ceftazidim*

Doser i området 250 mg til 2.000 mg rekonstitueret med vand til injektion som anbefalet af producenten (f.eks. 2,5 ml til 250 mg og 10 ml til 2 g ceftazidim) og givet som en intravenøs bolusinjektion over ca. fem minutter.

*Cyclophosphamid*

Doser i området 100 mg til 1 g, rekonstitueret med vand til injektion, 5 ml pr. 100 mg cyclophosphamid, som anbefalet af producenten, og givet som en intravenøs bolusinjektion over ca. fem minutter.

*Doxorubicin*

Doser i området 10-100 mg rekonstitueret med vand til injektion, 5 ml pr. 10 mg doxorubicin, som anbefalet af producenten og givet som en intravenøs bolusinjektion over ca. 5 minutter.

*Dexamethason*

Dexamethasonnatriumphosphat 20 mg kan indgives som en langsom intravenøs injektion over 2 5 minutter via Y-stykket på et infusionssæt, der tilfører 8 eller 16 mg ondansetron fortyndet i 50 100 ml af følgende infusionsvæsker:

- Natriumchlorid 0,9 % w/v

- Glucose 5 % w/v

- Natriumchlorid 0,9 % w/v og glucoseopløsning til infusion 5 % w/v

over ca. 15 minutter.

Kompatibilitet mellem dexamethasonnatriumphosphat og ondansetron er påvist, hvilket understøtter administration af disse lægemidler gennem samme administrationssæt, der resulterer i koncentrationer i tråd med 32 mikrogram - 2,5 mg/ml for dexamethasonnatriumphosphat og 8 mikrogram - 1 mg/ml for ondansetron.

Ondansetron må ikke indgives i samme infusionssprøjte med andre lægemidler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Noridem Enterprises Ltd.

Evagorou & Markariou

Mitsi Building 3, Office 115

1065 Nicosia

Cypern

**Repræsentant**

FrostPharma AB

Berga Backe 2

182 53 Danderyd

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

72589

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

14. juli 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-