

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ondansetron Hameln 2 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske inneholder:

Ondansetronhydrokloriddihydrat tilsvarende 2 mg ondansetron.

Hver 2 ml ampulle inneholder 4 mg ondansetron.

Hver 4 ml ampulle inneholder 8 mg ondansetron.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning

Klar og fargeløs oppløsning

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ondansetron er indisert for forebygging og behandling av kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi og strålebehandling, og for å forebygge og behandle av postoperativ kvalme og brekninger (PONV).

Pediatrisk populasjon:

Ondansetron er indisert for behandling av kjemoterapi-indusert kvalme og brekninger (CINV) hos barn ≥ 6 måneder, og for å forebygge og behandle PONV hos barn ≥ 1 måned.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til intravenøs injeksjon eller til intravenøs infusjon etter fortynning.

For instruksjoner om fortynning av produktet før administrering, se avsnitt 6.6.

Forskrivende lege ved bruk av ondansetron til å forebygge forsinket kvalme og brekninger i forbindelse med kjemoterapi eller strålebehandling hos voksne, ungdommer eller barn, må ta hensyn til gjeldende praksis og gjeldende retningslinjer.

Kvalme og brekninger indusert av kjemoterapi og strålebehandling

Voksne

Det emetogene potensialet ved kreftbehandling varierer, avhengig av dosering og hvilke kombinasjoner av kjemoterapi- og strålebehandling som brukes.

Doseringsområdet for ondansetron injeksjonsvæske eller infusjonsvæske er 8-32 mg per dag og velges som vist nedenfor.

Emetogen kjemoterapi og strålebehandling

Til pasienter som får emetogen kjemoterapi eller strålebehandling, kan man gi ondansetron enten ved intravenøs administrering eller ved andre administrasjonsformer, men dette legemidlet er kun til intravenøst bruk. Den anbefalte intravenøse dosen av ondansetron er 8 mg, administrert som en sakte injeksjon eller som en kortvarig infusjon over 15 minutter umiddelbart før behandlingen. Deretter gis behandling med andre administrasjonsformer enn intravenøst.

Behandling med andre administrasjonsformer enn intravenøst anbefales for å beskytte mot utsatt eller forlenget emese etter de første 24 timene.

Høyemetogen kjemoterapi

Til pasienter som får høy emetogen kjemoterapi, f.eks. høye doser med cisplatin, kan man gi ondansetron ved intravenøs administrering eller ved andre administrasjonsformer, men dette legemidlet er kun til intravenøst bruk.

Ondansetron har vist likeverdig effektiv i følgende intravenøse doseringsregimer under de første 24 timene med kjemoterapi:

- En enkeltdose på 8 mg ved sakte intravenøs injeksjon (på ikke mindre enn 30 sekunder), umiddelbart før kjemoterapi.
- 8 mg som engangsdose gitt som langsom intravenøs injeksjon (på ikke mindre enn 30 sekunder) eller som en korttids intravenøs infusjon over 15 minutter, umiddelbart før kjemoterapi, etterfulgt av ytterligere to intravenøse doser på 8 mg med to til fire timers mellomrom, eller 1 mg/time gitt ved konstant infusjon i inntil 24 timer.
- En maksimal start dose på 16 mg fortynnet i 50-100 ml med natriumklorid 9 mg/ml (0.9 % w/v) oppløsning eller andre compatible infusjonsvæsker (se kompatibilitet med infusjonsvæsker under avsnitt 6.6) og gitt som infusjon over minst 15 minutter umiddelbart før kjemoterapi. Startdosen av Ondansetron kan bli etterfulgt av ytterligere to 8 mg intravenøse doser (på ikke mindre enn 30 sekunder) fire timer fra hverandre. En enkeltdose høyere enn 16 mg må ikke gis på grunn av doseavhengig økning av risiko for QT-forlengelse (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Valg av doseringsregime bestemmes ut fra den emetogene alvorlighetsgraden.

Effekten av ondansetron ved høyemetogen kjemoterapi kan forsterkes ved tillegg av en enkelt intravenøs dose deksametasonnatriumfosfat 20 mg, administrert før kjemoterapi.

For å beskytte mot forsinket eller forlenget emesis etter de første 24 timene, bør behandling med andre administrasjonsformer av ondansetron enn intravenøs behandling fortsettes etter en behandlingsøkt.

Pediatrisk populasjon:

CINV hos barn i alderen ≥ 6 måneder og ungdom

Dosen for CINV kan beregnes på grunnlag av kroppsoverflaten (BSA) eller vekt - se nedenfor. Vekt-baserte doseringsresultater gir høyere samlet daglig dose i forhold til BSA-basert dosering (se pkt. 4.4. og 5.1).

Ondansetron injeksjon bør fortynnes i 5 % glukose eller 0,9 % natriumklorid eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6) og infunderes intravenøst i løpet av ikke mindre enn 15 minutter. Det finnes ingen data fra kontrollerte kliniske studier på bruk av ondansetron i forebygging av forsinket eller langvarig CINV. Det finnes ingen data fra kontrollerte kliniske studier på bruk av ondansetron for stråleterapi-indusert kvalme og brekninger hos barn.

Dosering av BSA:

Ondansetron bør gis umiddelbart før kjemoterapi som en enkelt intravenøs dose på 5 mg/m². Den intravenøse dosen må ikke overstige 8 mg. Oral dosering kan starte tolv timer senere og kan fortsette opp til 5 dager (tabell 1).

Den totale daglige dose må ikke overstige voksen dose på 32 mg.

Tabell 1: BSA-basert dosering for kjemoterapi – Barn ≥ 6 måneder og ungdommer

BSA	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. pluss 2 mg sirup etter 12 t	2 mg sirup hver 12 t
$\geq 0,6$ m ²	5 mg/m ² i.v. pluss 4 mg sirup eller tabletter etter 12 t	4 mg sirup eller tabletter hver 12 t

a Den intravenøse dosen må ikke overstige 8 mg.

b Den totale daglige dose må ikke overstige voksen dose på 32 mg

Dosering etter kroppsvekt:

Vektbasert dosering resulterer i høyere totale daglige doser enn ved BSA-basert dosering (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ondansetron bør gis umiddelbart før kjemoterapi som en enkelt intravenøs dose på 0,15 mg/kg. Den intravenøse dosen må ikke overstige 8 mg. To ytterligere intravenøse doser kan gis ved 4-timers intervaller. Den totale daglige dosen må ikke overstige voksen dose på 32 mg.

Oral dosering kan starte tolv timer senere, og kan fortsette i opp til 5 dager (tabell 2).

Tabell 2: Vektbasert dosering for kjemoterapi – Barn ≥ 6 måneder og ungdom

Vekt	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Opp til 3 doser på 0,15 mg/kg hver 4 t	2 mg sirup hver 12 t
> 10 kg	Opp til 3 doser på 0,15 mg/kg hver 4 t	4 mg sirup eller tabletter hver 12 t

a Den intravenøse dosen må ikke overstige 8 mg.

b. Den totale daglige dose må ikke overstige voksen dose på 32 mg.

Eldre

Hos pasienter i alderen 65 til 74 år, kan doseplanen for voksne følges. Alle intravenøse doser bør fortynnes i 50-100 ml saltvann eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6) og infunderes over 15 minutter.

Hos pasienter 75 år eller eldre, bør initial intravenøs dose ikke overskride 8 mg. Alle intravenøse doser bør fortynnes i 50-100 ml saltvann eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6) og infunderes over 15 minutter. Den første dosen på 8 mg kan bli etterfulgt av ytterligere to intravenøse doser på 8 mg, som infunderes over 15 minutter og som gis ikke mindre enn fire timer fra hverandre (se pkt. 5.2).

Se også "Spesielle pasientgrupper".

Postoperativ kvalme og brekninger (PONV)

Forebygging av PONV

Voksne: Til forebygging av PONV kan ondansetron gis som intravenøs injeksjon eller som andre administrasjonsformer.

Ved induksjon av anestesi kan ondansetron administreres som en enkeltdose på 4 mg, gitt som sakte intravenøs injeksjon.

Behandling av etablert PONV

Til behandling av etablert PONV anbefales en enkeltdose på 4 mg gitt som sakte intravenøs injeksjon.

Pediatrisk populasjon

PONV hos barn i alderen ≥ 1 måned og ungdom

For forebygging av PONV hos barn som har blitt operert under generell anestesi, kan en enkelt dose av ondansetron administreres ved en langsom intravenøs injeksjon (ikke mindre enn 30 sekunder) i en dose på 0,1 mg/kg opp til maksimalt 4 mg enten før, eller etter induksjon av anestesi.

For behandling av PONV etter operasjon hos barn som har blitt operert under generell anestesi, kan en enkelt dose av ondansetron administreres som langsom intravenøs injeksjon (ikke mindre enn 30 sekunder) i en dose på 0,1 mg/kg opp til maksimalt 4 mg. Det finnes ingen data på bruk av ondansetron i behandling av PONV hos barn under to år.

Ved behandling av etablert PONV hos pediatriske pasienter, kan ondansetron gis som sakte intravenøs injeksjon i en dose på 0,1 mg/kg opp til maksimalt 4 mg.

Eldre

Det er begrenset erfaring med bruk av ondansetron til forebygging og behandling av PONV hos eldre, men ondansetron tolereres godt hos pasienter over 65 år som får kjemoterapi.

Se også "Spesielle pasientgrupper".

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen endring av daglig dosering, doseringsfrekvens eller administrasjonsform er nødvendig.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Clearance av ondansetron er signifikant redusert og serumshalveringstiden er signifikant forlenget hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos slike pasienter bør en total daglig dose på 8 mg ikke overskrides.

Pasienter med redusert spartein-/debrisoquinmetabolisme

Eliminerings-halveringstiden for ondansetron er ikke endret hos pasienter med redusert spartein-/debrisoquinmetabolisme. Følgelig vil gjentatt dosering hos denne pasientgruppen vil gi medikamenteksponeringsnivåer som ikke skiller seg fra befolkningen forøvrig. Ingen endring av daglig dosering eller doseringsfrekvens er nødvendig.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller for andre selektive 5-HT₃-reseptor-antagonister (f.eks. granisetron, dolasetron) eller overfor et eller flere av hjelpestoffene oppført i pkt. 6.1.

Samtidig bruk med apomorfin (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitetsreaksjoner er blitt rapportert hos pasienter som har vist hypersensitivitet mot andre selektive 5-HT₃-reseptor-antagonister.

Da ondansetron er kjent for å øke transittiden i tykktarmen, skal pasienter med symptomer på subakutt obstruksjon i tarmkanalen overvåkes etter administrasjon.

Respiratoriske situasjoner bør behandles symptomatisk og klinikere bør være spesielt oppmerksom på dem som forløpere for overfølsomhetsreaksjoner.

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

Ondansetron forlenger QT-intervallet på en doseavhengig måte (se pkt. 5.1). I tillegg har tilfeller etter markedsføring av Torsades de Pointes blitt rapportert hos pasienter som bruker ondansetron. Unngå ondansetron hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom. Ondansetron bør gis med forsiktighet til pasienter som har eller kan utvikle QTc-forlengelse. Dette omfatter pasienter med elektrolyttforstyrrelser, hjertesvikt, bradyarytmier eller pasienter som tar andre legemidler som fører til QT-forlengelse eller elektrolyttforstyrrelser.

Hypokalemi og hypomagnesemi må korrigeres før ondansetron gis.

Det finnes rapporter etter markedsføring som beskriver pasienter med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI) og serotonin noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI)). Dersom samtidig behandling med ondansetron og andre serotonerge legemidler er klinisk berettiget, anbefales det å gjennomføre passende observasjon av pasienten.

Hos pasienter med adenotonsillær kirurgi kan forebygging av kvalme og brekninger med ondansetron maskere okkult blødning. Derfor må slike pasienter følges nøye opp etter behandling med ondansetron.

Pediatrisk populasjon:

Barn som får ondansetron med hepatotoksiske kjemoterapeutika bør overvåkes nøye for nedsatt leverfunksjon.

CINV

Ved beregning av dosen ved en mg/kg-basis og administrering av tre doser ved 4-timers intervaller, vil den totale daglige dosen være høyere enn om en enkelt dose på 5 mg/m² fulgt av en oral dose blir gitt. Den komparative effekten av disse to forskjellige doseringsregimene har ikke blitt undersøkt i kliniske studier. Komparativ krysstudie viser tilsvarende effekt for begge regimer (pkt. 5.1).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av ondansetron på andre legemidler

Det er ikke vist at ondansetron induserer eller hemmer metabolismen av andre medikamenter som vanligvis gis samtidig. Spesifikke studier har vist at ondansetron ikke påvirker gjensidig alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, morfin, lidokain, propofol og thiopental.

Effekt av andre legemidler på ondansetron

Ondansetron metaboliseres av flere cytokrom P-450 enzymer i leveren: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Ettersom flere metabolske enzymer er i stand til å metabolisere ondansetron, kompenseres normalt enzymhemming eller redusert aktivitet av ett enzym (f.eks. CYP2D6 genetisk svikt) av andre enzymer, og skal resultere i liten eller ingen signifikant endring i den generelle clearancen av ondansetron eller kravene til dose.

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

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

Det finnes rapporter etter markedsføring som beskriver pasienter med serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormaliteter) etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRI og SNRI) (se pkt. 4.4).

Apomorfin: Basert på rapporter om dyp hypotensjon og tap av bevissthet når ondansetron ble gitt sammen med apomorfihydroklorid, er samtidig bruk med apomorfin kontraindisert.

Fenytoin, carbamazepin og rifampicin: Hos pasienter som behandles med potente indukere av CYP3A4 (dvs. fenytoin, karbamazepin og rifampicin), økte den orale clearancen av ondansetron og blodkonsentrasjonene av ondansetron ble redusert.

Tramadol: Data fra små studier indikerer at ondansetron kan redusere den smertestillende effekten av tramadol.

4.6 Graviditet og amming

Kvinner i fertil alder:

Kvinner i fertil alder bør vurdere bruk av prevensjonsmidler.

Graviditet:

Basert på erfaring fra humane epidemiologiske studier kan ondansetron forårsake orofasiale misdannelser ved administrering i første trimester av graviditeten.

I en kohortstudie som inkluderte 1,8 millioner graviditeter, var bruk i første trimester assosiert med en økt risiko for leppespalter (3 ekstra tilfeller per 10 000 behandlede kvinner; justert relativ risiko 1,24, (95% KI 1,03-1,48)).

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

Ondansetron skal ikke brukes under første trimester av graviditeten.

Amming:

Tester har vist at ondansetron utskilles i morsmelk til ammende dyr (se avsnitt 5.3). Det anbefales derfor at mødre som får ondansetron ikke skal amme sine babyer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ondansetron 2 mg/ml har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende frekvensangivelse er anvendt:

svært vanlige: $\geq 1/10$;

vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$;

mindre vanlige: $\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$;

sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$;

svært sjeldne: $< 1/10\ 000$;

ikke kjent: kan ikke etableres ut ifra tilgjengelige data

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Umiddelbare hypersensitivitetsreaksjoner, noen ganger alvorlige, inkludert anafylakse. Anafylakse kan være dødelig.
Hypersensitivitetsreaksjoner ble også observert hos pasienter som var følsomme mot andre selektive 5-HT₃-antagonister.

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Mindre vanlige: Det har vært rapporter som tyder på lidelser med ufrivillige bevegelser, som ekstrapyramidale reaksjoner. F.eks. er det observert okulogyrisk krise/dystoniske reaksjoner og dyskinesi uten definitive bevis på vedvarende klinisk sekvele og anfall (f.eks. epileptiske spasmer), selv om ingen kjente farmakologiske mekanismer kan forklare hvorfor ondansetron gir disse effektene.

Sjeldne: Svimmelhet under rask intravenøs administrering

Svært sjeldne: Depresjon

Øyesykdommer

Sjeldne: Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. uskarpt syn) under rask intravenøs administrering.

Svært sjeldne: I individuelle tilfeller ble forbigående blindhet rapportert hos pasienter som mottok kjemoterapeutiske midler inkludert cisplatin. De fleste rapporterte tilfellene ble løst i løpet av 20 minutter. Noen tilfeller av forbigående blindhet ble rapportert som kortikal opprinnelse.

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Brystsmerter med eller uten depresjon av ST-segment, hjerterytmier og bradykardi. Brystsmerter og hjerterytmier kan være dødelig i enkelte tilfeller.

Sjeldne: Forbigående endringer i EKG, inkludert forlengelse av QT-forlengelse (inkludert Torsades de Pointes)

Ikke kjent: Myokardisk iskemi (se punkt 4.4)

Karsykdommer

Vanlige: Følelse av rødming eller varme.

Mindre vanlige: Hypotensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hikke.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Det er kjent at ondansetron øker transittiden for tykktarmen, og kan føre til forstoppelse hos noen pasienter.

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Asymptomatisk økning i leverfunksjonstester er observert. Disse reaksjonene ble hyppig observert hos pasienter i kjemoterapi med cisplatin.

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: Hypersensitivitetsreaksjoner rundt injeksjonsstedet (f.eks. utslett, urticaria, kløe) kan inntre, noen ganger med utvidelse langs venen for administrering av medikamentet.

Generelle lidelser og reaksjoner på administreringsstedet

Vanlige: Lokale reaksjoner på I.V.-injeksjonsstedet.

Pediatrik populasjon

Bivirkningsprofilen hos barn og ungdom var sammenlignbar med det som sees hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Det er foreløpig lite tilgjengelig kunnskap om virkningen av overdosering av ondansetron, men et begrenset antall pasienter fikk overdoser. I de fleste tilfeller var symptomene like de som allerede hadde blitt rapportert hos pasienter som mottok anbefalte doser (se pkt. 4.8) Symptomer som er rapportert inkluderer synsforstyrrelser, alvorlig konstipasjon, hypotensjon og et vasovagal tilfelle av forbigående annengrads AV-blokk. Ved alle disse tilfellene forsvant symptomene fullstendig. Ondansetron forlenger QT-intervallet på en doseavhengig måte. EKG-overvåking anbefales i tilfeller med overdose.

Ettersom det er ikke finnes en spesifikk motgift mot ondansetron, bør man ved alle tilfeller av mistanke om overdose gi symptomatisk og støttende terapi etter behov. Bruk av brekkrot for å behandle overdose av ondansetron anbefales ikke, ettersom det er lite sannsynlig at pasienter reagerer på grunn av anti-brekkhandlingen som ondansetron allerede har.

Pediatrik populasjon

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, serotonin (5HT₃)-antagonister

ATC-kode: A04A A01

Ondansetron er en potent, svært selektiv 5HT₃-reseptor-antagonist.

Den nøyaktige virkningsmekanismen for kontroll med kvalme og brekninger er ikke kjent. Kjemoterapeutiske midler og strålebehandling kan føre til frigivelse av 5HT i tynntarmen, og initiere en brekningsrefleks ved å aktivere vagale afferenter via 5HT₃-reseptorer. Ondansetron blokkerer initieringen av denne refleksen. Aktivisering av vagale afferenter kan også føre til frigivelse av 5HT i område postrema, lokalisert i bunnen av fjerde ventrikel, og dette kan også fremme emese gjennom en sentral mekanisme. Dermed skyldes sannsynligvis virkningen av ondansetron ved behandling av kvalme og brekninger induert av cytotoxisk kjemoterapi og strålebehandling antagonisme til 5HT₃-reseptorer på nevroner plassert både i det perifere og i det sentrale nervesystemet. Virkningsmekanismene ved postoperativ kvalme og brekninger er ikke kjent, men det kan være samme mekanismer som ved kvalme og brekninger induert av cytostatika.

Ondansetron endrer ikke plasmakonsentrasjonen av prolaktin.

Ondansetrons rolle ved opiatindusert emese er foreløpig ikke klarlagt.

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

Pediatrik populasjon

CINV

Effekten av ondansetron i kontroll av brekninger og kvalme forårsaket av kjemoterapi ble vurdert i en dobbeltblind randomisert studie på 415 pasienter i alderen 1 til 18 år (S3AB3006). På dager med kjemoterapi, fikk pasientene enten ondansetron 5 mg/m² intravenøst + ondansetron 4 mg oralt etter 8-12 timer eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenøst + placebo oralt etter 8-12 timer. Postkjemoterapi fikk begge gruppene 4 mg ondansetron sirup to ganger daglig i 3 dager. Fullstendig kontroll av brekninger den verste dagen i kjemoterapi var 49 % (5 mg/m² intravenøst + ondansetron 4 mg oralt) og 41 % (0,45 mg/kg intravenøst + placebo oralt). Postkjemoterapi fikk begge gruppene 4 mg ondansetron sirup to ganger daglig i 3 dager.

En dobbeltblind randomisert placebokontrollert studie (S3AB4003) hos 438 pasienter i alderen 1 til 17 år viste full kontroll over brekninger på verste dagen i kjemoterapi i:

- 73 % av pasientene når ondansetron ble gitt intravenøst i en dose på 5 mg/m² intravenøst sammen med 2-4 mg deksametason oralt
- 71 % av pasientene når ondansetron ble gitt som sirup i en dose på 8 mg + 2-4 mg deksametason oralt på dager med kjemoterapi.

Postkjemoterapi fikk begge grupper 4 mg ondansetron sirup to ganger daglig i 2 dager.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i alderen 6 til 48 måneder ble undersøkt i en åpen, ikke-komparativ, enkel studie (S3A40320). Alle barn mottok tre 0,15 mg/kg doser med intravenøs ondansetron, administrert 30 minutter før start av kjemoterapi og deretter fire og åtte timer etter første doser. Full kontroll over brekninger ble oppnådd hos 56 % av pasientene.

En annen åpen, ikke-komparativ, enkel studie (S3A239) undersøkte effekten av en intravenøs dose på 0,15 mg/kg ondansetron etterfulgt av to orale doser med ondansetron på 4 mg for barn <12 år og 8 mg for barn >12 år (totalt antall barn =28) Full kontroll over brekninger ble oppnådd hos 42 % av pasientene.

PONV

Effekten av en enkelt dose av ondansetron i forebygging av postoperativ kvalme og brekninger ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie i 670 barn i alderen 1 til 24 måneder (postkonseptuell alder ≥ 44 uker, vekt ≥ 3 kg). Inkluderte pasienter skulle gjennomgå en elektiv operasjon under generell anestesi og hadde en ASA-status $\leq$ III. En enkelt dose av ondansetron 0,1 mg/kg ble administrert innen fem minutter etter induksjon av anestesi. Andelen pasienter som opplevde minst en brekningsepisode i løpet av den 24-timers vurderingsperioden (ITT) var større for pasienter på placebo enn de som mottok ondansetron (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$)

Fire dobbeltblinde, placebokontrollerte studier har blitt utført hos 1469 mannlige og kvinnelige pasienter (2 til 12 år) som gjennomgikk narkose. Pasientene ble randomisert til enten én enkelt intravenøs dose ondansetron (0,1 mg/kg for pediatriske pasienter som veier 40 kg eller mindre, 4 mg for pediatriske pasienter som veier mer enn 40 kg; antall pasienter = 735) eller placebo (antall pasienter 734). Studiestoffet ble gitt over minst 30 sekunder, umiddelbart før eller etter start av anestesi.

Ondansetron var signifikant mer effektivt enn placebo i å forebygge kvalme og brekninger. Resultatene av disse studiene er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3 Forebygging og behandling av PONV hos pediatriske pasienter – behandlingsrespons over

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

CR = ingen brekkepisoder, redning eller tilbaketrekning

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til ondansetron er uendret ved gjentatt dosering.

En direkte korrelasjon mellom plasmakonsentrasjon og antiemetisk effekt er ikke blitt klarlagt.

Absorpsjon

Etter oral administrering, absorberes ondansetron passivt og fullstendig fra mage-/tarmkanalen og gjennomgår first-pass metabolisme (biologisk tilgjengelighet er omtrent 60 %). Maksimum plasmakonsentrasjon på ca. 30 ng/ml oppnås etter omtrent 1,5 time etter en 8 mg dose. For doser over 8 mg øker den systemiske eksponeringen av ondansetron mer enn proporsjonalt. Dette kan tyde på en redusert first-pass metabolisme ved høyere orale doser. Biotilgjengelighet etter oral administrering økes noe ved nærvær av mat, men er upåvirket av antacida. En 4 mg intravenøs infusjon av ondansetron gitt over 5 minutter gir en maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 65 ng/ml. Etter intramuskulær administrering av ondansetron oppnås maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 25 ng/ml innen 10 minutter etter injeksjonen.

Distribusjon

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

Biotransformasjon

Ondansetron metaboliseres fra den systemiske sirkulasjonen i hovedsak ved levermetabolisme gjennom flere enzymatiske baner. Fravær av enzymet CYP2D6 (debrisokrin polymorfisme) påvirker ikke ondansetrons farmakokinetikk.

Eliminasjon

Mindre enn 5 % av den absorberte dosen utskilles uendret i urinen. Halveringstiden er omtrent 3 timer.

Spesielle pasientgrupper

Barn og ungdom (1 måned til 17 år)

Hos barn i alderen 1 til 4 måneder (n=19) som gjennomgikk en operasjon, var vekt normalisert clearance ca. 30 % lavere enn hos pasienter fra 5 til 24 måneder (n=22), men kan sammenlignes med pasienter i alderen 3 til 12 år. Halveringstiden hos pasientpopulasjonen i alderen 1 til 4 måneder ble rapportert til gjennomsnittlig 6,7 timer sammenlignet med 2,9 timer for pasienter fra 5-24 måneder og 3-12 år. Forskjellene i farmakokinetiske parametre i pasientpopulasjonen fra 1-4 måneder kan forklares delvis av høyere prosentandel av total kroppsvæske hos nyfødte og spedbarn og et høyere volum for distribusjon for vannløselige stoffer som ondansetron.

Hos barn i alderen 3 til 12 år som har gjennomgått elektiv kirurgi med generell anestesi, var absolutte verdier for både clearance og omfanget av distribusjon av ondansetron redusert i forhold til verdier med voksne pasienter. Begge parametre økte lineært med vekt, og ved 12 årsalder nærmet verdiene seg samme som ved unge voksne. Når clearance og distribusjonsvolumverdier ble normalisert etter kroppsvekt, var verdiene for disse parametrene tilsvarende mellom de ulike aldersgruppene. Bruk av vektbasert dosering kompenserer for aldersrelaterte endringer og er effektivt for å normalisere systemisk eksponering hos barn. Basert på farmakokinetiske parametre for pasienter i alderen fra 1 måned til 48 måneder, vil administrering av en 0,15 mg/kg i.v.-dose ondansetron hver 4. time i 3 doser gi en systematisk eksponering (AUC) sammenlignbar med den som er observert hos pediatriske kirurgipasienter i alderen fra 5 til 24 måneder og tidligere

pediatriske studier av kreftpasienter (alder 4 til 18 år) og kirurgipasienter (alder 3 til 12 år), ved like doser.

Farmakokinetiske analyser i populasjon ble utført på 428 pasienter (kreftpasienter, operasjonspasienter, og friske frivillige) i alderen 1 måned til 44 år etter intravenøs administrering av ondansetron. Basert på denne analysen, var systematisk eksponering (AUC) av ondansetron etter oral eller intravenøs dosering hos barn og ungdom sammenlignbart med voksne, med unntak av spedbarn i alderen 1 til 4 måneder. Volum var relatert til alder og var lavere hos voksne enn hos spedbarn og barn. Clearance var relatert til vekt, men ikke alder med unntak av spedbarn i alderen 1 til 4 måneder. Det er vanskelig å konkludere om det var en ytterligere reduksjon i clearance relatert til alder hos barn 1-4 måneder eller bare iboende variabilitet på grunn av lavt antall pasienter studert i denne aldersgruppen. Siden pasienter yngre enn 6 måneder kun vil få en enkelt dose i PONV, vil en redusert clearance sannsynligvis ikke være klinisk relevant.

Eldre

Studier på friske eldre frivillige har vist en liten aldersrelatert økning i både oral biotilgjengelighet (65 %) og halveringstid (5 timer).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-60 ml/min), reduseres både systemisk clearance og distribusjonsvolum etter i.v.-administrering av ondansetron, og resulterer i en liten, men klinisk usignifikant, økning i elimineringshalveringstid (5,4 timer). En studie av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, som krevde regelmessig hemodialyse (studien utført mellom dialyser), viste at ondansetrons farmakokinetikk er tilnærmet uendret etter i.v.-administrering.

Nedsatt leverfunksjon

Etter oral, intravenøs eller intramuskulær dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, var den systemiske clearance av ondansetron vesentlig redusert og halveringstiden av eliminasjonen forlenget (15-32 timer). Oral biotilgjengelighet var nær ved 100 % på grunn av redusert presystemisk metabolisme.

Kjønnsforskjeller

Fordeling av ondansetron adskilte seg mellom kjønnene ved at kvinner har en hurtigere og høyere absorpsjon etter en oral dose og redusert systemisk clearance og distribusjonsvolum (justert for vekt).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet.

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

En studie på klonede humane hjerte-ione-kanaler viste at ondansetron har potensiale til å påvirke repolarisering av hjertet via blokkering av HERG kaliumkanaler. Klinisk relevans av dette funnet er usikker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Natriumklorid
Natriumcitratdihydrat
Sitronsyremonohydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet:
3 år

Injeksjon:
Etter åpning må legemiddelet brukes umiddelbart.

Infusjon:
Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er blitt vist i 48 timer ved 25 °C med oppløsningene angitt i avsnitt 6.6.

Fra et mikrobiologisk synspunkt, bør infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er lagringstiden ved bruk og betingelsene før bruk brukerens ansvar, og skal normalt ikke overstige 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har skjedd under kontrollerte og validerte aseptiske betingelser.

De fortynnete oppløsningene oppbevares beskyttet mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevar ampullene i ytterkartongen for å beskytte dem mot lys.

For oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klare glassampuller Type I

2 ml:
Pakningsstørrelser: Kartongen inneholder 5 eller 10 ampuller.

4 ml:
Pakningsstørrelser: Kartongen inneholder 5 eller 10 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Oppløsningen skal inspiseres visuelt før bruk (også etter fortynning). Kun klare oppløsninger praktisk talt frie for partikler skal brukes.

Alt ubrukt produkt og avfallsmateriale skal kasseres i henhold til lokale krav.

Ondansetron 2 mg/ml kan fortynnes med de følgende oppløsningene for infusjon til konsentrasjoner av ondansetron som angitt i avsnitt 4.2:

Natriumklorid oppløsning 9 mg/ml (0,9 % w/v)

Glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 % w/v)

Mannitol oppløsning 100 mg/ml (10 % w/v)

Ringers laktatoppløsning

De fortynnete oppløsningene skal oppbevares beskyttet mot lys.

Merk:

Injeksjonsoppløsningen må ikke steriliseres i autoklav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-4670

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2007-12-13

Dato for siste fornyelse: 2012-06-07

10. OPPDATERINGSDATO

18.02.2022