

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ondansetron Accordpharma 4 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Ondansetron Accordpharma 8 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte inneholder 2 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hver ferdigfylt sprøyte med 2 ml inneholder 4 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hver ferdigfylt sprøyte med 4 ml inneholder 8 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte inneholder 3,60 mg natrium som natriumsitrat, natriumklorid og natriumhydroksid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klar, fargeløs oppløsning, fri for synlige partikler.

pH: 3,30 til 4,00

Osmolalitet: 270 mOsm/kg til 330 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne:

Behandling av kvalme og brekninger induisert av cytotoksisk kjemoterapi og radioterapi. Forebygging og behandling av postoperativ kvalme og brekninger (PONV).

Pediatrisk populasjon:

Behandling av kjemoterapiindusert kvalme og brekninger hos barn i alderen ≥ 6 måneder.

Ingen studier er utført på bruken av oralt administrert ondansetron i forebyggingen eller behandlingen av PONV.

For forebygging og behandling av postoperativ kvalme og brekninger hos barn i alderen ≥ 1 måned er intravenøs injeksjon anbefalt.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kjemoterapi- og radioterapiindusert kvalme og brekninger (CINV og RINV)

Voksne:

Det emetogene potensialet til kreftbehandling varierer ut fra dosene og kombinasjonene av kjemoterapi og radioterapi som benyttes. Valget av doseringsregime bør bestemmes etter alvorlighetsgraden av brekninger.

Administrasjonsvei og dosering av ondansetron bør være fleksibel i området 8–32 mg pr. døgn og velges som vist nedenfor.

Emetogen kjemoterapi og radioterapi:

Følgende doseringsregime anbefales i de første 24 timene etter kjemoterapi og strålebehandling:

- en enkel 8 mg dose som en langsom intravenøs injeksjon (minst 30 sekunder) eller intramuskulær injeksjon, umiddelbart før kjemoterapi og strålebehandling, etterfulgt av 8 mg oralt hver 12. time.

Svært emetogen kjemoterapi:

Hos pasienter som får svært emetogen kjemoterapi, f.eks. høydosert cisplatin, kan ondansetron gis enten via oral, rektal, intravenøs eller intramuskulær administrasjon. Ondansetron er påvist å være ha lik effekt i følgende doseringsplaner over de første 24 timene med kjemoterapi:

- En enkeltdose på 8 mg via langsom intravenøs injeksjon (over minst 30 sekunder) eller intramuskulær injeksjon umiddelbart før kjemoterapi.
- En dose på 8 mg via langsom intravenøs injeksjon (over minst 30 sekunder) eller intramuskulær injeksjon umiddelbart før kjemoterapi, etterfulgt av to ytterligere intravenøse injeksjoner (over minst 30 sekunder) eller intramuskulære doser på 8 mg med 4 timers mellomrom, eller via konstant infusjon av 1 mg/time i opptil 24 timer.
- En maksimal intravenøs startdose på 16 mg fortynnet i 50–100 ml saltløsning eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6) og infundert over minst 15 minutter umiddelbart før kjemoterapi. Initialdosen av ondansetron kan etterfølges av to ytterligere 8 mg intravenøse doser (over minst 30 sekunder) eller intramuskulære doser med 4 timers mellomrom.
- En enkeltdose over 16 mg skal ikke gis grunnet en doseavhengig økning av risikoen for QT-forlengelse (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1)

Valget av doseregime skal bestemmes basert på alvorlighetsgraden av den emetogene utfordringen. Effekten av ondansetron i svært emetogen kjemoterapi kan forsterkes ved tillegg av en intravenøs enkeltdose av 20 mg deksametasonnatriumfosfat administrert før kjemoterapi.

Pediatrisk populasjon:

CINV hos barn i alderen ≥ 6 måneder og ungdom

Dosen av CINV kan beregnes basert på kroppsoverflateareal (BSA) eller vekt – se nedenfor.

Vektbasert dosering resulterer i høyere totale daglige doser sammenlignet med BSA-basert dosering – se pkt. 4.4 og 5.1.

Ondansetron skal fortynnes i 5 % dekstrose eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6) og infunderes intravenøst over minst 15 minutter.

Det finnes ingen data fra kontrollerte kliniske studier vedrørende bruk av ondansetron til forebygging av forsinket eller forlenget CINV. Det finnes ingen data fra kontrollerte studier på bruk av ondansetron ved radioterapiindusert kvalme og brekninger hos barn.

Dosering etter kroppsoverflateareal (BSA):

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kjemoterapi som en intravenøs enkeltdose på 5 mg/m². Den intravenøse enkeltdosen skal ikke overskride 8 mg.
 Oral dosering kan startes 12 timer senere og kan fortsettes i opptil 5 dager (tabell 1).
 Den totale dosen over 24 timer (gitt som oppdelte doser) skal ikke overskride den voksne dosen på 32 mg.

Tabell 1: BSA-basert dosering for kjemoterapi – barn i alderen ≥ 6 måneder og ungdom

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 timer	2 mg sirup hver 12. time
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. pluss 4 mg sirup etter 12 timer	4 mg sirup eller tablett hver 12. time

^a Den intravenøse dosen skal ikke overskride 8 mg.

^b Den totale dosen over 24 timer (gitt som oppdelte doser) skal ikke overskride den voksne dosen på 32 mg.

Merk: Ikke alle legemiddelformer er nødvendigvis tilgjengelige.

Dosering etter kroppsvekt:

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

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kjemoterapi som en intravenøs enkeltdose på 0,15 mg/kg. Den intravenøse enkeltdosen skal ikke overskride 8 mg.

To ytterligere intravenøse doser kan gis med 4-timers intervaller. Oral dosering kan igangsettes 12 timer senere og kan fortsettes i opptil 5 dager. (Tabell 2).

Den totale dosen over 24 timer (gitt som oppdelte doser) skal ikke overskride den voksne dosen på 32 mg.

Tabell 2: Vektbasert dosering for kjemoterapi – barn i alderen ≥ 6 måneder og ungdom

Vekt	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2–6 ^(b)
≤ 10 kg	Opptil 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time	2 mg sirup hver 12. time
> 10 kg	Opptil 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time	4 mg sirup eller tablett hver 12. time

^a Den intravenøse dosen skal ikke overskride 8 mg.

^b Den totale dosen over 24 timer (gitt som oppdelte doser) skal ikke overskride den voksne dosen på 32 mg. Merk: Ikke alle legemiddelformer er nødvendigvis tilgjengelige.

^c En 2 mg dose kan ikke oppnås med 4 mg tablettene, ettersom de ikke kan deles i to like doser

Spesielle populasjoner (alle indikasjoner)

Eldre:

Hos pasienter fra 65 til 74 år kan doseringsplanen for voksne følges. Alle intravenøse doser skal fortynnes i 50–100 ml saltløsning eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6) og infunderes over 15 minutter.

Hos pasienter fra 75 år skal den intravenøse startdosen med ondansetron ikke overskride 8 mg. Alle intravenøse doser skal fortynnes i 50–100 ml saltløsning eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6) og infunderes over 15 minutter.

Startdosen på 8 mg kan etterfølges av to ytterligere intravenøse doser på 8 mg, infundert over 15 minutter og gitt med minst 4 timers mellomrom. (Se pkt. 5.2)

Ondansetron er godt tolerert hos pasienter fra 65 år uten å variere dosen, dosehyppigheten eller administrasjonsveien.

Postoperativ kvalme og brekninger (PONV):

Voksne:

Til forebygging av PONV:

Ondansetron Accordpharma kan administreres som en enkeltdose på 4 mg gitt via intramuskulær eller langsom intravenøs injeksjon ved induksjon av anestesi, eller som en enkeltdose på 16 mg oralt én time før anestesi.

Til behandling av etablert PONV: En enkeltdose på 4 mg gitt via intramuskulær eller langsom intravenøs injeksjon er anbefalt.

Pediatrik populasjon:

PONV hos barn i alderen ≥ 1 måned og ungdom.

Til forebygging av PONV under operasjon hos pediatriske pasienter som opereres under narkose, kan en enkeltdose av ondansetron administreres via langsom intravenøs injeksjon (minst 30 sekunder) ved en dose på 0,1 mg/kg, opptil maks. 4 mg enten før eller etter induksjon av anestesi.

For postoperativ behandling av PONV etter operasjon hos pediatriske pasienter som opereres under narkose, kan en enkeltdose av ondansetron administreres via langsom intravenøs injeksjon (over minst 30 sekunder) ved en dose på 0,1 mg/kg opptil maks. 4 mg.

Det finnes ingen data på bruk av ondansetron til behandling av barn med PONV under 2 år.

Spesielle populasjoner (alle indikasjoner)

Eldre:

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

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

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

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Clearance av ondansetron reduseres signifikant og serumhalveringstiden forlenges signifikant hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos slike pasienter bør en total daglig dose på 8 mg ikke overskrides.

Pasienter med dårlig spartein-/debrisokvinmetabolisering:

Eliminasjonshalveringstiden for ondansetron endres ikke hos pasienter som er klassifisert som å metabolisere spartein og debrisokvin dårlig. Hos slike pasienter vil gjentatt dosering gi samme legemiddeleksponeringsnivåer som for den generelle populasjonen. Ingen endring av daglig dosering eller doseringsfrekvens er nødvendig.

Administrasjonsmåte

For intravenøs injeksjon eller intramuskulær injeksjon eller intravenøs infusjon eller fortynning.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Forskrivere som har til hensikt å bruke ondansetron til forebygging av forsinket kvalme og brekninger assosiert med kjemoterapi eller radioterapi hos voksne, ungdom eller barn, skal ta hensyn til gjeldende praksis og relevante retningslinjer.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor ondansetron, andre selektive 5HT₃-reseptorantagonister (f.eks. granisetron, dolasetron) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk med apomorfin (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert hos pasienter som har vist overfølsomhet overfor andre selektive 5HT₃-reseptorantagonister.

Respirasjonshendelser skal behandles symptomatisk, og klinikere bør være spesielt oppmerksomme på dem som forløpere til overfølsomhetsreaksjoner.

Ondansetron forlenger QT-intervallet på en doseavhengig måte (se pkt. 5.1). I tillegg er tilfeller av torsade de pointes rapportert etter markedsføring hos pasienter som bruker ondansetron. Unngå ondansetron hos pasienter med kongenitalt forlenget QT-syndrom. Ondansetron skal administreres med forsiktighet til pasienter som har eller kan utvikle forlengelse av QTc, inkludert pasienter med elektrolyttanomalier, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier eller pasienter som tar andre legemidler som fører til QT-forlengelse eller elektrolyttanomalier.

Tilfeller av myokardial iskemi er rapportert hos pasienter behandlet med ondansetron hovedsakelig ved intravenøs administrasjon. Pasienter skal overvåkes under og etter administrasjon av ondansetron for symptomer på myokardial iskemi. Hvis myokardial iskemi utvikles etter ondansetroninjeksjon, kan det være nødvendig med medisinsk intervensjon (se pkt. 4.8).

Hypokalemi og hypomagnesemi skal korrigeres før administrering av ondansetron.

Rapporter etter markedsføring beskriver pasienter med serotoninisyndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevrologiske anomalier) etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI-er) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI-er)). Hvis samtidig behandling med ondansetron og andre serotonerge legemidler er klinisk berettiget, anbefales egnet observasjon av pasienten.

Ettersom ondansetron er kjent for å øke transporttiden i kolon, skal pasienter med tegn på subakutt intestinal obstruksjon overvåkes etter administrering.

Hos pasienter med adenotonsillær kirurgi kan forebygging av kvalme og brekninger med ondansetron maskere okkult blødning. Slike pasienter skal derfor følges nøye etter administrering av ondansetron.

Pediatrisk populasjon:

Pediatriske pasienter som får ondansetron med hepatotoksiske kjemoterapeutiske legemidler skal overvåkes nøye for nedsatt leverfunksjon.

Kjemoterapi-indusert kvalme eller brekninger:

Når dosen beregnes på grunnlag av mg/kg og tre doser administreres ved 4-timers intervaller, vil den totale daglige dosen være høyere enn ved administrering av én enkeltdose på 5 mg/m² etterfulgt av en oral dose. Den komparative effekten av disse to doseringsregimene er ikke utprøvd i kliniske studier. Sammenligning på tvers av studier indikerer en lignende effekt for begge regimer (se pkt. 5.1).

Hjelpestoffer:

Dette legemidlet inneholder 3,60 mg natrium pr. ml, tilsvarende 0,18 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes ingen holdepunkter for at ondansetron verken induserer eller hemmer metabolismen av andre legemidler som normalt administreres sammen med det. Spesifikke studier har vist fravær av farmakokinetiske interaksjoner når ondansetron administreres med alkohol, temazepan, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseres av flere hepatiske cytokrom P-450-enzymmer: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Grunnet det høye antallet metabolske enzymmer som kan metabolisere ondansetron, er enzymhemming eller redusert aktivitet av ett enzym (f.eks. genetisk CYP2D6-mangel) normalt kompensert av andre enzymmer og skal resultere i liten eller ingen signifikant endring i total ondansetron clearance eller doseringsbehov.

Forsiktighet skal utvises når ondansetron administreres sammen med legemidler som forlenger QT-intervallet og/eller forårsaker elektrolyttanomalier (se pkt. 4.4).

Bruk av ondansetron QT-forlengende legemidler kan resultere i ytterligere QT-forlengelse. Samtidig bruk av ondansetron med kardiotoxiske legemidler (f.eks. antrasykliner (for eksempel dokсорubicin, daunorubicin eller trastuzumab), antibiotika (for eksempel erytromycin), antimykotika (for eksempel ketokonazol), antiarytmika (for eksempel amioradon) og betablokkere (for eksempel atenolol eller timolol) kan øke risikoen for arytmier (se pkt. 4.4).

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRI-er og SNRI-er): Rapporter etter markedsføring beskriver pasienter med serotonin syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevrologiske anomalier) etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRI-er og SNRI-er). (Se pkt. 4.4)

Apomorfin: Basert på rapporter av alvorlig hypotensjon og tap av bevissthet ved administrering når ondansetron ble administrert samtidig med apomorfinhydroklorid, er samtidig bruk av apomorfin kontraindisert.

Fenytoin, karbamazepin og rifampicin: Hos pasienter behandlet med potente induktorer av CYP3A4 (dvs. fenytoin, karbamazepin og rifampicin) ble oral clearance av ondansetron økt og blodkonsentrasjoner av ondansetron redusert.

Tramadol:

Data fra små studier indikerer at ondansetron kan redusere den analgetiske effekten av tramadol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør vurdere bruk av prevensjon.

Graviditet

Basert på erfaring med mennesker fra epidemiologiske studier mistenkes ondansetron å forårsake orofasiale misdannelser ved administrering i første trimester av graviditet.

I en kohortstudie som inkluderer 1,8 millioner graviditeter ble bruk av ondansetron i første trimester assosiert med en økt risiko for leppe-gane-spalte (3 ytterligere tilfeller pr. 10 000 behandlede kvinner; justert relativ risiko, 1,24, (95 % KI 1,03–1,48)).

De tilgjengelige epidemiologiske studiene på kardiale misdannelser viser motstridende resultater. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet.

Ondansetron skal ikke brukes i første trimester av graviditet.

Amming

Tester har vist at ondansetron skilles ut i melken til diegivende dyr. Det er derfor anbefalt at mødre som får ondansetron ikke ammer barna sine.

Fertilitet

Det finnes ingen informasjon om effektene av ondansetron på fertilitet hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ondansetron har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Psykomotoriske tester viser at ondansetron verken svekker ytelse eller forårsaker sedasjon. Det forutses ingen skadelige effekter på slike aktiviteter fra farmakologien til ondansetron.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er oppført nedenfor etter organsystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ og $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjente (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Svært vanlige, vanlige og mindre vanlige bivirkninger ble som regel fastslått fra kliniske studiedata. Forekomst i placebo ble tatt i betraktning. Sjeldne og svært sjeldne hendelser ble som regel fastslått fra spontane data etter markedsføring.

Følgende frekvenser er estimert ved standard anbefalte doser av ondansetron. Bivirkningsprofiler hos barn og ungdom var sammenlignbar med den observert hos voksne.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner, av og til alvorlige, inkludert anafylaksi.

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine.

Mindre vanlige: Kramper, bevegelsesforstyrrelser (inkludert ekstrapyramidale reaksjoner som dystoniske reaksjoner, okulogyrisk krise og dyskinesi)⁽¹⁾.

Sjeldne: Svimmelhet, primært under hurtig i.v. administrasjon.

Øyesykdommer

Sjeldne: Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn), primært under i.v. administrasjon.

Svært sjeldne: Forbigående blindhet, primært under intravenøs administrasjon⁽²⁾.

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Arytmier, brystmerter med eller uten ST-segmentdepresjon, bradykardi.

Sjeldne: QTc-forlengelse (inkludert torsade de pointes).

Ikke kjent: Myokardial iskemi (se pkt. 4.4).

Karsykdommer

Vanlige: Følelse av varme eller rødme.

Mindre vanlige: Hypotensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hikke.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Obstipasjon.

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Asymptomatiske økninger i leverfunksjonstester⁽³⁾.

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne: Toksisk hudutslett inkludert toksisk epidermal nekrolyse

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Lokale reaksjoner på i.v.-injeksjonsstedet.

1. Observert uten definitive holdepunkter for vedvarende kliniske sekvele.
2. De fleste tilfellene av blindhet som ble rapportert, forsvant innen 20 minutter. De fleste pasientene hadde fått kjemoterapeutiske legemidler, inkludert cisplatin. Enkelte tilfeller av forbigående blindhet ble rapportert å ha kortikal opprinnelse.
3. Disse tilfellene ble observert med vanlig frekvens hos pasienter som fikk kjemoterapi med cisplatin.

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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det finnes begrenset erfaring med overdosering av ondansetron. I de fleste tilfeller var symptomene lignende de som allerede er rapportert hos pasienter som fikk de anbefalte dosene (se pkt. 4.8). Rapporterte manifestasjoner inkluderer synsforstyrrelser, kraftig obstipasjon, hypotensjon og en vasovagal episode med forbigående AV-blokk grad II.

Ondansetron forlenger QT-intervallet på en doseavhengig måte. EKG-overvåking er anbefalt i tilfeller med overdosering.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske tilfeller som er forenlig med serotonin syndrom er rapportert etter utilsiktede orale overdoser av ondansetron (overskred estimert inntak på 4 mg/kg) hos spedbarn og barn i alderen 12 måneder til 2 år.

Behandling

Ettersom det ikke finnes et spesifikt antidot mot ondansetron, skal alle tilfeller av mistenkt overdosering, symptomatisk og støttende behandling gis etter behov.

Ytterligere behandling skal skje etter klinisk indikasjon eller som anbefalt av Giftinformasjonen.

Bruk av ipekakuanharot til behandling av overdosering med ondansetron er ikke anbefalt, fordi ondansetrons antiemetiske virkning sannsynligvis vil føre til manglende respons hos pasienten.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, serotonin (5HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04A A01

Virkningsmekanisme

Ondansetron er en potent, svært selektiv 5HT₃-reseptorantagonist. Dens nøyaktige virkningsmekanisme ved kontroll av kvalme og brekninger er ikke kjent. Kjemoterapeutiske legemidler og radioterapi kan forårsake frisetting av 5HT i tynntarmen og fremkalle en brekningsrefleks ved å aktivere vagale afferenter via 5HT₃-reseptorene. Ondansetron blokkerer fremkalling av denne refleksen.

Aktivering av vagale afferenter kan også forårsake en frisetting av 5HT i area postrema, som befinner seg på grensen til fjerde ventrikel, og dette kan også fremkalle brekninger via en sentral mekanisme. Effekten av ondansetron til behandling av kvalme og brekninger induert av cytotoxisk kjemoterapi og radioterapi skyldes derfor sannsynligvis antagonisme av 5HT₃-reseptorene på nevroner i både det perifere og sentrale nervesystemet.

Virkningsmekanismen ved postoperativ kvalme og brekninger er ikke kjent, men det kan finnes felles baner med cytotoxisk induert kvalme og brekninger.

Rollen til ondansetron i opiatinduserte brekninger er ikke fastslått enda.

Farmakodynamiske effekter

Ondansetron endrer ikke plasmakonsentrasjonene av prolaktin.

QT-forlengelse

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet ble evaluert i en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert og positiv (moksifloksacin) kontrollert overkrysningsstudie hos 58 friske voksne menn og kvinner.

Ondansetrondoser inkluderte 8 mg og 32 mg infundert intravenøst over 15 minutter. Ved den høyeste testede dosen på 32 mg var maksimum gjennomsnittlig (øvre grense 90 % KI) forskjell i QTcF fra placebo etter baselinekorrigering 19,6 (21,5) msek. Ved den lavere testede dosen på 8 mg var maksimum gjennomsnittlig (øvre grense 90 % KI) forskjell i QTcF fra placebo etter baselinekorrigering 5,8 (7,8) msek.

I denne studien var det ingen QTcF-målinger over 480 msek og ingen QTcF-forlengelse var høyere enn 60 msek. Ingen signifikante endringer ble observert i de målte elektrokardiografiske PR- eller QRS-intervallene.

Pediatrisk populasjon

CINV

Effekten av ondansetron ved kontroll av brekninger og kvalme induert av kjemoterapi mot kreft ble evaluert i en dobbeltblindet, randomisert studie med 415 pasienter i alderen 1 til 18 år (S3AB3006). På dagene med kjemoterapi fikk pasienter enten ondansetron 5 mg/m² intravenøst og ondansetron 4 mg oralt etter 8 til 12 timer eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenøst og placebo oralt etter 8 til 12 timer. Etter kjemoterapi fikk begge grupper 4 mg ondansetronsirup to ganger daglig i 3 dager. Fullstendig kontroll av brekninger på den verste dagen med kjemoterapi var 49 % (5 mg/m² intravenøst og ondansetron 4 mg oralt) og 41 % (0,45 mg/kg intravenøst og placebo oralt). Det var ingen forskjell i total forekomst eller natur av bivirkninger mellom de to behandlingsgruppene.

En dobbeltblindet, randomisert placebokontrollert studie (S3AB4003) med 438 pasienter i alderen 1 til 17 år viste fullstendig kontroll av brekninger på den verste dagen med kjemoterapi hos:

- 73 % av pasienter når ondansetron ble administrert intravenøst ved en dose på 5 mg/m² intravenøst sammen med 2–4 mg deksametason oralt.
- 71 % av pasientene når ondansetron ble administrert som en sirup ved en dose på 8 mg sammen med 2 til 4 mg deksametason oralt på dagene med kjemoterapi.

Etter kjemoterapi fikk begge grupper 4 mg ondansetron sirup to ganger daglig i 2 dager. Det var ingen forskjell i total forekomst eller natur av bivirkninger mellom de to behandlingsgruppene.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i alderen 6 til 48 måneder ble undersøkt i en åpen, ikke-komparativ, enarmet studie (S3A40320). Alle barn får tre 0,15 mg/kg doser av intravenøs ondansetron, administrert 30 minutter før starten av kjemoterapi og deretter 4 og 8 timer etter initialdosen. Fullstendig kontroll av brekninger ble oppnådd hos 56 % av pasienter.

En annen åpen, ikke-komparativ, enarmet studie (S3A239) undersøkte effekten av én intravenøs dose på 0,15 mg/kg ondansetron etterfulgt av to ondansetrondoser på 4 mg for barn i alderen < 12 år og 8 mg for barn i alderen ≥ 12 år (totalt antall barn n = 28). Fullstendig kontroll av brekninger ble oppnådd hos 42 % av pasienter.

PONV

Effekten av en enkeltdose med ondansetron til forebygging av postoperativ kvalme og brekninger ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 670 barn i alderen 1 til 24 måneder (postkonseptuell alder ≥ 44 uker, vekt ≥ 3 kg). Inkluderte pasienter ble anvist til å gjennomgå elektiv kirurgi under narkose og hadde en ASA-status ≤ III. En enkeltdose med ondansetron 0,1 mg/kg ble administrert innen fem minutter etter induksjon av anestesi. Andelen pasienter som opplevde minst én emetisk episode under den 24-timers evalueringsperioden (ITT) var høyere hos pasienter på placebo enn hos de som fikk ondansetron (28 % vs. 11 %, p<0,0001).

Fire dobbeltblindet, placebokontrollerte studier har blitt utført hos 1469 mannlige og kvinnelige pasienter (2 til 12 år) som fikk narkose. Pasienter ble randomisert til enten intravenøse enkeltdoser med ondansetron (0,1 mg/kg for pediatriske pasienter med vekt 40 kg eller mindre, 4 mg for pediatriske pasienter med vekt over 40 kg; antall pasienter = 735) eller placebo (antall pasienter = 734). Studielegemidlet ble administrert over minst 30 sekunder, umiddelbart før eller etter anestesiiinduksjon. Ondansetron var signifikant mer effektivt enn placebo til forebygging av kvalme og brekninger. Resultatene av disse studiene er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3 Forebygging og behandling av PONV hos pediatriske pasienter – behandlingsrespons over 24 timer

Studie	Endepunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-verdi
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 brekninger	60	47	0,004

CR = ingen episoder med brekninger, behovsbehandling eller seponering

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon absorberes ondansetron passivt og fullstendig fra gastrointestinalkanalen og gjennomgår første passering-metabolisme. Toppkonsentrasjoner i plasma på ca. 30 ng/ml oppnås ca. 1,5 timer etter en 8 mg dose. For doser over 8 mg er den doserelaterte økningen i systemisk eksponering for ondansetron mer enn proporsjonal. Dette kan reflektere en viss reduksjon av første passering-metabolisme ved høyere orale doser.

Gjennomsnittlig biotilgjengelighet hos friske mannlige pasienter etter oral administrasjon av én 8 mg tablett er ca. 55 til 60 %.

Biotilgjengelighet etter oral administrasjon økes noe ved nærvær av mat, men påvirkes ikke av antacida.

En 4 mg intravenøs infusjon av ondansetron gitt over 5 minutter resulterer i toppkonsentrasjoner i plasma på ca. 65 ng/ml. Etter intramuskulær administrasjon av ondansetron oppnås toppkonsentrasjoner i plasma på ca. 25 ng/ml innen 10 minutters injeksjon.

Distribusjon

Disposisjon av ondansetron etter oral, intramuskulær (i.m.) og intravenøs (i.v.) dosering hos voksne er lignende med en terminal halveringstid på ca. 3 timer og steady state-distribusjonsvolum på ca. 140 l. Tilvarende systemisk eksponering oppnås etter intramuskulær og intravenøs administrasjon av ondansetron.

Ondansetron er ikke sterkt bundet til protein (70–76 %).

Eliminasjon

Ondansetron fjernes fra den systemiske sirkulasjonen primært via hepatisk metabolisme gjennom flere enzymatiske baner. Mindre enn 5 % av den absorberte dosen utskilles uendret i urin. Fravær av CYP2D6-enzymet (polymorfisme av debrisoquin) har ingen effekt på farmakokinetikken til ondansetron.

De farmakokinetiske egenskapene til ondansetron er uendret ved gjentatt dosering.

Spesielle pasientpopulasjoner

Barn og ungdom (i alderen 1 måned til 17 år)

Hos pediatrike pasienter i alderen 1 til 4 måneder (n=19) som gjennomgår kirurgi, var vektnormalisert clearance ca. 30 % langsommere enn hos pasienter i alderen 5 til 24 måneder (n=22), men sammenlignbar med pasientene i alderen 3 til 12 år. Halveringstiden i pasientpopulasjonen på 1 til 4 måneder ble rapportert som gjennomsnittlig 6,7 timer sammenlignet med 2,9 timer for pasienter i aldersgruppene 5 til 24 måneder og 3 til 12 år. Forskjellene i farmakokinetiske parametere i pasientpopulasjonen på 1 til 4 måneder kan delvis forklares av den høyere prosentandelen av totalt vann i kroppen hos nyfødte og spedbarn og et høyere distribusjonsvolum for vannoppløselige legemidler som ondansetron.

Hos pediatrike pasienter i alderen 3 til 12 år som gjennomgår elektiv kirurgi med narkose, var de absolutte verdiene for både clearance og distribusjonsvolum for ondansetron redusert sammenlignet med verdier hos voksne pasienter. Begge parametere økte på en lineær måte med vekt, og ved 12 års alder var verdiene tilnærmet de hos unge voksne. Når clearance og distribusjonsvolum ble normalisert etter kroppsvekt, var verdiene for disse parameterene lignende mellom de ulike aldersgruppene. Bruk av vektbasert dosering kompenserer for aldersrelaterte endringer og er effektivt for å normalisere systemisk eksponering hos pediatrike pasienter.

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble utført på 428 pasienter (kreftpasienter, operasjonspasienter og friske frivillige) i alderen 1 måned til 44 år etter intravenøs administrasjon av ondansetron. Basert på denne analysen var systemisk eksponering (AUC) for ondansetron etter oral eller i.v. dosering hos barn og ungdom sammenlignbar 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 til alder, med unntak av spedbarn i alderen 1 til 4 måneder. Det er vanskelig å konkludere om det fantes en ytterligere reduksjon i clearance relatert til alder hos spedbarn på 1 til 4 måneder eller bare naturlige variasjoner grunnet det lave antallet pasienter som ble studert i denne aldersgruppen. Ettersom pasienter under 6 måneder kun vil få en enkeltdose med PONV, er en redusert clearance sannsynligvis ikke klinisk relevant.

Eldre

Tidlige fase I-studier hos friske eldre frivillige har vist en lett aldersrelatert reduksjon i clearance og en økning i halveringstiden til ondansetron. Store variasjoner mellom pasienter resulterte imidlertid i betydelig overlapping i farmakokinetiske parametere mellom unge (< 65 år) og eldre pasienter (≥ 65 år), og ingen totale forskjeller i sikkerhet eller effekt ble observert mellom unge og eldre kreftpasienter som var meldt inn i kliniske studier med CINV for å støtte en annen doseringsanbefaling for eldre.

Basert på nyligere plasmakonsentrasjoner av ondansetron og eksponering-respons-modellering forutses en større effekt på QTcF hos pasienter ≥ 75 år sammenlignet med unge voksne. Spesifikk doseringsinformasjon er oppgitt for pasienter over 65 år og over 75 år for i.v. dosering (se pkt. 4.2).

Kjønn

Kjønnsforskjeller ble vist i disposisjon av ondansetron, der kvinner hadde høyere hastighet og grad av absorpsjon etter oral dosering og redusert systemisk clearance og distribusjonsvolum (justert mht. vekt).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15–60 ml/min) reduseres både systemisk clearance og distribusjonsvolum etter i.v. administrasjon av ondansetron, hvilket resulterer i en lett, men klinisk ubetydelig, økning i eliminasjonshalveringstid (5,4 timer). En studie av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som krevde jevnlig hemodialyse (undersøkt mellom dialyser) viste at farmakokinetikken til ondansetron var så godt som uendret etter intravenøs administrasjon.

Nedsatt leverfunksjon

Etter oral, intravenøs eller intramuskulær dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, reduseres systemiske clearance av ondansetron betydelig med forlengede eliminasjonshalveringstider (15–32 timer) og en oral biotilgjengelighet tilnærmet 100 % grunnet redusert presystemisk metabolisme. Farmakokinetikken til ondansetron etter administrasjon som stikkpille er ikke evaluert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i melken hos rotter med et melk:plasma-forhold på 5,2:1.

En studie av klonede humane kardiale ionkanaler har vist at ondansetron har potensial til å påvirke kardial repolarisering ved å blokkere hERG-kaliumkanaler.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sitronsyremonohydrat
Natriumsitrat
Natriumklorid
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre, konsentrert (til pH-justering)
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

3 år

Injeksjon

Legemidlet skal brukes umiddelbart etter anbrudd.

Infusjon

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk er vist i 7 dager ved 25 °C og 2–8 °C med oppløsningene angitt i pkt. 6.6.

Fra et mikrobiologisk ståsted skal legemidlet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold under bruk, som normalt ikke overskrider 24 timer ved 2 til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted i kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Legemidlet leveres i en gul sprøyte med gradinndelt merking i hvit farge (gradinndeling pr. 0,1 ml).

2 ml:

2,25 ml ferdigfylt sprøyte av gult glass (type I) med stempelstopper (bromobutylgummi) og stempelstang.

4 ml:

5,0 ml ferdigfylt sprøyte av gult glass (type I) med stempelstopper (bromobutylgummi) og stempelstang.

Pakningsstørrelser: 1 ferdigfylt sprøyte
5 ferdigfylte sprøyter
10 ferdigfylte sprøyter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ondansetron Accordpharma skal kun blandes med følgende anbefalte infusjonsoppløsninger:

Natriumklorid intravenøs infusjon 0,9 % w/v

Glukose intravenøs infusjon 5 % w/v

Mannitol intravenøs infusjon 10 % w/v

Ringers intravenøs infusjon

Kaliumklorid 0,3 % w/v og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) intravenøs infusjon

Kaliumklorid 0,3 % w/v og glukose 5 % w/v intravenøs infusjon

Stabilitet av Ondansetron Accordpharma etter fortynning med anbefalte infusjonsvæsker er påvist i konsentrasjoner på 0,016 mg/ml og 0,64 mg/ml.

Kompatibilitetsstudier er gjennomført i polyvinyl-kloridinfusjonsposer med polyvinyl-kloridadministrasjonssett, polyetylen-infusjonsposer og type I-glassflasker. Fortynninger av Ondansetron Accordpharma i 10 % mannitolinjeksjon, ringers injeksjon, 0,3 % kaliumklorid og 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjeksjon, 0,3 % kaliumklorid og 5 % dekstroseinjeksjon, 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjeksjon og 5 % glukoseinjeksjon er påvist å være stabil i polyvinyl-kloridinfusjonsposer og polyvinyl-kloridadministrasjonssett, polyetylen-infusjonsposer og type I-glassflasker.

Kompatibilitet med andre legemidler: Ondansetron Accordpharma kan administreres via intravenøs infusjon ved bruk av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid og 5 % dekstroseinjeksjon ved 1 mg/time, f.eks. fra en infusjonspose eller sprøytepumpe. Følgende legemidler kan administreres via Y-koblingen på Ondansetron Accordpharma-administrasjonssettet for ondansetron konsentrasjoner på 16 til 160 mikrogram/ml (f.eks. henholdsvis 8 mg/500 ml og 8 mg/50 ml).

Cisplatin: Konsentrasjoner på opptil 0,48 mg/ml (f.eks. 240 mg i 500 ml) administrert over én til åtte timer.

Karboplatin: Konsentrasjoner i området 0,18 mg/ml til 9,9 mg/ml (f.eks. 90 mg i 500 ml til 990 mg i 100 ml), administrert over ti minutter til én time.

Etoposid: Konsentrasjoner i området 0,14 mg/ml til 0,25 mg/ml (f.eks. 72 mg i 500 ml til 250 mg i 1 liter), administrert over 30 minutter til én time.

Ceftazidim: Doser i området 250 mg til 2000 mg rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker, som anbefalt av tilvirkeren (f.eks. 2,5 ml for 250 mg og 10 ml for 2 g ceftazidim) og gitt som en intravenøs bolusinjeksjon over ca. fem minutter.

Cyklofosfamid: Doser i området 100 mg til 1 g rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker, 5 ml pr. 100 mg cyklofosfamid, som anbefalt av tilvirkeren og gitt som en intravenøs bolusinjeksjon over ca. fem minutter.

Doksorubicin: Doser i området 10–100 mg rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker, 5 ml pr. 10 mg doksorubicin, som anbefalt av tilvirkeren og gitt som en intravenøs bolusinjeksjon over ca. fem minutter.

Deksametason: Deksametasonnatriumfosfat 20 mg kan administreres som en langsom intravenøs injeksjon over 2–5 minutter via Y-koblingen på et infusjonssett som leverer 8 eller 16 mg ondansetron fortynnet i 50–100 ml av en kompatibel infusjonsvæske over ca. 15 minutter. Det er vist kompatibilitet mellom deksametonnatriumfosfat og ondansetron som støtter administrering av disse legemidlene gjennom samme administrasjonssett. Dette resulterer i konsentrasjoner i slangen på

32 mikrogram – 2,5 mg/ml for deksametasonnatriumfosfat og 8 mikrogram – 0,75 mg/ml for ondansetron.

Oppløsningen skal undersøkes visuelt før bruk (også etter fortynning). Det skal kun brukes klare oppløsninger som er så godt som fri for partikler.

De fortynnede oppløsningene skal oppbevares beskyttet mot lys.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12669
21-13843

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. januar 2021
Dato for siste fornyelse: 18. februar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

20.08.2024