

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ondansetron Kalceks 2 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder ondansetron hydrokloriddihydrat tilsvarende 2 mg ondansetron.
Hver ampulle med 2 ml oppløsning inneholder ondansetron hydrokloriddihydrat tilsvarende 4 mg ondansetron.
Hver ampulle med 4 ml oppløsning inneholder ondansetron hydrokloriddihydrat tilsvarende 8 mg ondansetron.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 3,52 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning (inj./inf.).
Klar, fargeløs oppløsning, uten synlige partikler.
Osmolalitet 270–310 mOsmol/kg
Oppløsningens pH er 3,0–4,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

Ondansetron er indisert for behandling av kvalme og oppkast forårsaket av cytotoxisk kjemoterapi og strålebehandling, og for å forebygge og behandle postoperativ kvalme og oppkast.

Pediatrisk populasjon

Hos barn over 6 måneder og ungdom er ondansetron indisert for behandling av kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast.

Hos barn over 1 måned og ungdom er ondansetron indisert for forebygging og behandling av postoperativ kvalme og oppkast.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Det emetogene potensialet til cytostatika eller strålebehandling varierer avhengig av doseringsnivå og det terapeutiske regimet. Valg av doseregime skal fastsettes etter hvor alvorlig den emetogene utfordringen er.

Ondansetron er også tilgjengelig for rektal og/eller oral administrering, slik at dosen kan justeres individuelt. For rektal eller oral administrering, se relevant pakningsvedlegg.

Voksne

Kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi og strålebehandling

Den anbefalte dosen er 8 mg ondansetron intravenøst (i.v.) eller intramuskulært (i.m.) umiddelbart før kjemoterapi eller strålebehandling.

Ved svært emetogen kjemoterapi kan en maksimal initial dose på 16 mg administreres som en intravenøs infusjon over minst 15 minutter.

En enkeltdose på over 16 mg må ikke gis, på grunn av doseavhengig økning i risikoen for QT-forlengelse (se pkt. 4.4.).

Effekten av ondansetron ved svært emetogen kjemoterapi kan forsterkes ved å gi en enkeltdose på 20 mg deksametason-natriumfosfat, administrert før kjemoterapi.

Intravenøse doser på over 8 mg og opp til en maksimal dose på 16 mg må fortynnes i 50-100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsning for infusjon eller annen forlikelig oppløsning for infusjon (se pkt. 6.6) og infunderes over minst 15 minutter.

Doser med ondansetron 8 mg eller mindre trenger ikke fortynnes, og kan administreres som en langsom intramuskulær injeksjon eller intravenøs infusjon over en periode på minst 30 sekunder.

Den innledende dosen med ondansetron kan etterfølges av ytterligere to 8 mg intravenøse eller intramuskulære doser med 2 til 4 timers mellomrom, eller som en kontinuerlig infusjon på 1 mg/time i opptil 24 timer.

Oral eller rektal behandling med ondansetron anbefales for å beskytte mot forsinket eller forlenget emese etter de første 24 timene.

Total maksimal daglig dose for voksne er 32 mg.

Postoperativ kvalme og oppkast

For å forebygge postoperativ kvalme og oppkast, er anbefalt dose 4 mg ondansetron som en enkeltdose, gitt ved intramuskulær eller langsom intravenøs injeksjon ved introduksjon av anestesi. For behandling av eksisterende postoperativ kvalme og oppkast anbefales en enkeltdose på 4 mg gitt ved intramuskulær eller langsom intravenøs injeksjon.

Pediatrisk populasjon

Kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast hos barn og ungdom fra 6 måneder til 17 år

Dosen kan beregnes ut fra kroppsoverflate eller vekt. I pediatriske kliniske studier ble ondansetron gitt ved intravenøs infusjon fortynnet i 25 til 50 ml natriumklorid eller annen forlikelig infusjonsvæske (se pkt. 6.6). Infusjonen må ta minst 15 minutter.

Dosering basert på kroppsoverflate

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kjemoterapi som en enkelt intravenøs dose på 5 mg/m². Den intravenøse dosen må ikke overstige 8 mg. Oral dosering kan begynne 12 timer senere og kan fortsette i opptil 5 dager (se tabell 1). Dosen for voksne må ikke overskrides.

Tabell 1 Dosering basert på kroppsoverflate for barn og ungdom fra 6 måneder til 17 år

Kroppsoverflate	Dag 1	Dag 2-6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. og 2 mg oralt* etter 12 timer	2 mg oralt* hver 12. time
≥ 0,6 m ² til ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. og 4 mg oralt* etter 12 timer	4 mg oralt* hver 12. time

> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. eller 8 mg i.v. og 8 mg oralt* etter 12 timer	8 mg oralt* hver 12. time
----------------------	---	---------------------------

* Tilgjengelig egnet oral doseringsmåte (f.eks. sirup, oral oppløsning, tabletter) skal brukes

Dosering basert på kroppsvekt

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kjemoterapi som en enkelt intravenøs dose på 0,15 mg/kg. Den intravenøse dosen må ikke overstige 8 mg. På dag 1 kan ytterligere to intravenøse doser gis med 4 timers mellomrom. Oral dosering kan begynne 12 timer senere og kan fortsette i opptil 5 dager (se tabell 2). Dosen for voksne må ikke overskrides.

Tabell 2 Dosering basert på kroppsvekt for barn og ungdom fra 6 måneder til 17 år

Kroppsvekt	Dag 1	Dag 2-6
≤ 10 kg	Opptil 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time	2 mg oralt* hver 12. time
> 10 kg	Opptil 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time	4 mg oralt* hver 12. time

* Tilgjengelig egnet oral doseringsmåte (f.eks. sirup, oral oppløsning, tabletter) skal brukes

Postoperativ kvalme og oppkast hos barn og ungdom fra 1 måned til 17 år

For forebygging av postoperativ kvalme og oppkast hos pediatriske pasienter som opereres under generell anestesi, kan en enkeltdose med ondansetron administreres ved langsom intravenøs injeksjon (minst 30 sekunder) med en dose på 0,1 mg/kg (opp til en maksimumsdose på 4 mg) enten før eller etter indusering av anestesi, eller etter operasjon.

For behandling av eksisterende postoperativ kvalme og oppkast hos pediatriske pasienter anbefales en dose på 0,1 mg/kg (opp til en maksimumsdose på 4 mg) ondansetron, administreres ved langsom intravenøs injeksjon.

Eldre ≥ 65 år

Kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi og strålebehandling

Hos pasienter i alderen 65 år og eldre skal alle intravenøse doser fortynnes og infunderes over 15 minutter. Hvis det er nødvendig med gjentatt dosering, skal disse gis med minst 4 timers mellomrom.

Hos pasienter i alderen 65 til 74 år kan den innledende dosen på 8 mg eller 16 mg administreres som en infusjon over 15 minutter. Dette kan etterfølges av ytterligere to doser på 8 mg, infundert over 15 minutter og gitt med minst 4 timers mellomrom.

Hos pasienter i alderen 75 år og eldre må ikke den innledende dosen med ondansetron, administrert som en infusjon over 15 minutter, overstige 8 mg. Dette kan etterfølges av ytterligere to intravenøse doser på 8 mg, infundert over 15 minutter og gitt med minst 4 timers mellomrom (se pkt. 5.2).

Postoperativ kvalme og oppkast

Det er begrenset erfaring med bruk av ondansetron for å forebygge og behandle postoperativ kvalme og oppkast hos eldre. Ondansetron tolereres imidlertid godt av pasienter over 65 år.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Clearance av ondansetron er signifikant redusert og serum-halveringstid signifikant forlenget hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos disse pasientene må en total daglig dose på 8 mg ikke overskrides.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen justering av dose, administrasjonsfrekvens eller administrasjonsmåte er nødvendig.

Pasienter med nedsatt spartein-/debrisokvin-metabolisme

Eliminasjonshalveringstiden for ondansetron påvirkes ikke hos pasienter klassifisert som dårlige metaboliserere av spartein og debrisokvin. Gjentatt dosering hos disse pasientene vil derfor gi de samme legemiddeleksponeringsnivåene som hos den generelle populasjonen. Ingen justering av daglig dose eller doseringsfrekvens er nødvendig.

Forlikelighet med andre legemidler

Ondansetron kan administreres via intravenøs infusjon (1 mg/time). Selv om ondansetron ikke samtidig må blandes med andre infusjonslegemidler, kan følgende legemidler administreres via Y-stedet på settet ondansetron gis med, for ondansetron-konsentrasjoner på 16 til 60 mikrog/ml (f.eks. henholdsvis 8 mg/500 ml og 8 mg/50 ml).

- **Cisplatin:** Konsentrasjoner på opptil maksimalt 0,48 mg/ml (f.eks. 240 mg i 500 ml) kan administreres over 1 til 8 timer.
- **5-fluoruracil:** Konsentrasjoner på opptil maksimalt 0,8 mg/ml (f.eks. 2,4 g i 3 liter eller 400 mg i 500 ml) administrert med en hastighet på minst 20 ml/time (500 ml/24 timer). Høyere konsentrasjoner med 5-fluoruracil kan forårsake utfelling av ondansetron. Infusjonen med 5-fluoruracil kan inneholde opptil 0,045 % magnesiumklorid i tillegg til andre hjelpestoffer som er vist å være forlikelige.
- **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 10 minutter til en time.
- **Etoposid:** Konsentrasjoner i området 0,144 mg/ml til 0,25 mg/ml (f.eks. 72 mg i 500 ml til 250 mg i 1000 ml), administrert over 30 minutter til en time.
- **Ceftazidim:** Doser i området 250 mg til 2000 mg rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker som anbefalt av produsenten (f.eks. 2,5 ml for 250 mg og 10 ml for 2 g ceftazidim) og gitt som en intravenøs bolusinjeksjon over ca. 5 minutter.
- **Syklofosamid:** Doser i området 100 mg til 1 g rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker (5 ml per 100 mg syklofosamid) som anbefalt av produsenten og gitt som en intravenøs bolusinjeksjon over ca. 5 minutter.
- **Doksorubicin:** Doser i området 10–100 mg rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker (5 ml per 10 mg doksorubicin) som anbefalt av produsenten og gitt som en intravenøs bolusinjeksjon over ca. 5 minutter.
- **Deksametason-natriumfosfat:** Deksametason-natriumfosfat 20 mg kan administreres som en langsom intravenøs injeksjon over 2–5 minutter via Y-stedet på et infusjonssett som leverer 8 mg eller 16 mg ondansetron fortynnet i 50–100 ml av en forlikelig infusjonsvæske over ca. 15 minutter. Forlikelighet mellom deksametason-natriumfosfat og ondansetron har vært demonstrert å støtte administrering av disse legemidlene gjennom det samme administrasjonssettet i konsentrasjoner som tilsvarer 32 mikrog/ml til 2,5 mg/ml for deksametason-natriumfosfat og 8 mikrog/ml til 1 mg/ml for ondansetron.

Administrasjonsmåte

For intravenøs eller intramuskulær bruk.

Ondansetron Kalceks kan administreres som en langsom intravenøs injeksjon eller langsom intravenøs infusjon, eller intramuskulær injeksjon.

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Alvorlig hypotensjon og tap av bevissthet har blitt rapportert når ondansetron ble administrert samtidig med apomorfinhydroklorid. Samtidig bruk med apomorfin er kontraindisert (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Hvis det oppstår respiratoriske vansker, skal disse behandles symptomatisk og overvåkes nøye av det medisinske personalet, ettersom respiratoriske vansker kan være et tegn på overfølsomhetsreaksjoner.

Ondansetron forlenger QT-intervallet på en doseavhengig måte (se pkt. 5.1). I tillegg har det blitt rapportert tilfeller av *torsade de pointes* etter markedsføring hos pasienter som har fått behandling med ondansetron. Ondansetron skal unngås hos pasienter med medfødt langt QT-syndrom. Ondansetron skal administreres med forsiktighet hos pasienter som har eller kan utvikle forlenget QT, inkludert pasienter med elektrolyttforstyrrelser, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier eller pasienter som tar andre legemidler som fører til QT-forlengelse eller elektrolyttforstyrrelser.

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.

Hypokalemi og hypomagnesemi skal korrigeres før administrering av ondansetron.

Det skal derfor utvises forsiktighet når ondansetron administreres til pasienter med arytmier eller hjertekonduksjonsforstyrrelser, samt til pasienter som behandles med antiarytmika eller betablokkere og pasienter med betydelig elektrolyttforstyrrelser.

Serotonergt syndrom har blitt observert etter samtidig administrering av ondansetron og andre serotonerge legemidler (se pkt. 4.5). Dersom samtidig behandling med ondansetron og andre serotonerge legemidler er klinisk nødvendig, anbefales hensiktsmessig observasjon av pasienten.

Ettersom ondansetron kan øke transittiden i tykktarmen, tilrådes forsiktighet hos pasienter med nedsatt tarmmotilitet (eller intestinal obstruksjon). Tarmfunksjonen hos disse pasientene skal overvåkes nøye.

Hos pasienter som gjennomgår adenotonsillær kirurgi, kan forebygging av kvalme og oppkast med ondansetron maskere okkult blødning. Slike pasienter skal derfor overvåkes nøye etter administrering av ondansetron.

Pediatrisk populasjon

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

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 3,52 mg natrium per ml oppløsning. Dette tilsvarer 0,18 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke dokumentert at ondansetron verken induserer eller hemmer metabolismen av andre legemidler som administreres samtidig. Spesifikke studier har vist at det ikke er noen interaksjoner når ondansetron administreres samtidig med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseres av flere cytokrom P450-leverenzymmer (CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2). Ettersom et stort antall leverenzymmer er involvert i nedbrytingen av ondansetron, er risikoen for konkurrerende metabolske interaksjoner lav, og enzymhemming eller redusert aktivitet i enzymsystemet (f.eks. genetisk CYP2D6-mangel) kompenseres av andre impliserte enzymsystemer. Derfor er total clearance av ondansetron, også i disse tilfellene, nesten uendret.

Det skal utvises forsiktighet når ondansetron administreres samtidig med legemidler som forlenger QT-intervallet og/eller fører til elektrolyttforstyrrelser. Bruk av ondansetron sammen med QT-forlengende legemidler kan forlenge QT-intervallet ytterligere. Samtidig bruk av ondansetron og kardiotoxiske legemidler (f.eks. antracykliner (som doxorubicin, daunorubicin) eller trastuzumab), antibiotika (som erytromycin), antimykotika (som ketokonazol), antiarytmika (som amiodaron) og betablokkere (som atenolol eller timolol) kan øke risikoen for arytmier (se pkt. 4.4).

Apomorfin

Alvorlig hypotensjon og tap av bevissthet har blitt rapportert når ondansetron ble administrert samtidig med apomorfinhydroklorid. Samtidig bruk med apomorfin er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Fenytoin, karbamazepin og rifampicin

Hos pasienter som ble behandlet med svært potente induktorer av CYP3A4 (dvs. fenytoin, karbamazepin eller rifampicin), økte oral clearance av ondansetron, og konsentrasjonen av ondansetron i blodet ble redusert.

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRI-er og SNRI-er)

Serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevromuskulære forstyrrelser) har blitt rapportert etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler, inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er) og serotonininnoradrenalin-reopptakshemmere (SNRI-er) (se pkt. 4.4).

Tramadol

To små interaksjonsstudier indikerer at ondansetron kan redusere den analgetiske effekten av tramadol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Basert på erfaring fra humane epidemiologiske studier mistenkes det at ondansetron forårsaker orofasiale misdannelser når det administreres i løpet av første trimester av graviditeten.

I en kohortstudie med 1,8 millioner gravide kvinner var bruk av ondansetron i første trimester forbundet med en økt risiko for leppe-, kjeve- og ganespalte (3 flere tilfeller per 10 000 behandlede kvinner; justert relativ risiko, 1,24 (95 % KI 1,03–1,48)).

De tilgjengelige epidemiologiske studiene av hjertemisdannelser har motstridende resultater.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet.

Ondansetron skal ikke brukes under første trimester av svangerskapet.

Amming

Det er ikke kjent om ondansetron skilles ut i morsmelk. Ingen data er tilgjengelig på ondansetrans påvirkning på barn som ammes eller på produksjonen av morsmelk. Det er imidlertid vist at ondansetron skilles ut i morsmelk hos diende dyr (rotter). Det anbefales derfor at ammingen seponeres før behandling med ondansetron.

Fertilitet

Ondansetron har ingen effekt på fertilitet.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder skal vurdere bruk av prevensjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Ondansetron Kalceks har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Ved psykomotorisk testing svekker ondansetron ikke ytelsen eller forårsaker sedering. Ut i fra ondansetrans farmakologi, forventes ingen negative effekter på slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Nedenfor er bivirkninger listet opp etter organklasser (i henhold til MedDRA-databasen) og frekvens (alle rapporterte hendelser). Frekvens er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Svært vanlige, vanlige og mindre vanlige bivirkninger ble vanligvis fastslått ut fra data fra kliniske studier. Forekomsten av bivirkninger med placebo ble tatt hensyn til. Sjeldne og svært sjeldne bivirkninger ble vanligvis fastsatt på grunnlag av data fra spontan rapportering.

De følgende frekvensene er beregnet ved bruk av standard anbefalte doser av ondansetron.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner, som noen ganger kan være alvorlige, inkludert anafylaksi.

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: hodepine.

Mindre vanlige: anfall, bevegelsesforstyrrelser (inkludert ekstrapyramidale symptomer som dystoniske reaksjoner, okulogyrisk krise og dyskinesi) observert uten definitivt bevis for vedvarende klinisk følgesykdom.

Sjeldne: svimmelhet, hovedsakelig ved for rask i.v. administrasjon.

Øyesykdommer

Sjeldne: forbigående synsforstyrrelser (f.eks. uklart syn), hovedsakelig ved for rask i.v. administrasjon.

Svært sjeldne: forbigående blindhet, hovedsakelig ved i.v. administrasjon.

I de fleste tilfeller av blindhet gikk dette helt over i løpet av 20 minutter. De fleste pasientene fikk kjemoterapeutiske midler, som inkluderte cisplatin. Noen tilfeller av forbigående blindhet hadde kortikalt opphav.

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: brystmerter med eller uten ST-segmentdepresjon på EKG, bradykardi og arytmier.

Sjeldne: forlengelse av QT-intervall (inkludert *torsade de pointes*).

Ikke kjent: myokardisk iskemi (se punkt 4.4).

Karsykdommer

Vanlige: varmefølelse eller hetetokter.

Mindre vanlige: hypotensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlig: hikke.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlig: forstoppelse.

Ikke kjent: munntørhet.

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlig: asymptomatisk økning i leverfunksjonstester. Disse hendelsene ble ofte observert hos pasienter som fikk kjemoterapi med cisplatin.

Hud- og underhudssykdommer

Vanlig: rødming.

Svært sjelden: toksisk hudutslett inkludert toksisk epidermal nekrolyse.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlig: lokal irritasjon etter i.v. administrasjon.

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsprofilen hos barn og ungdom var sammenlignbar med den som ble sett 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

Symptomer og tegn

Det er begrenset erfaring med overdosering av ondansetron. Ved utilsiktet overdosering kan imidlertid følgende symptomer på intoksikasjon forventes: synsforstyrrelser, alvorlig konstipasjon, hypotensjon og vasovagal episode med forbigående andregrads AV-blokk. I alle tilfeller ble hendelsene fullstendig løst.

Ondansetron forlenger QT-intervallet på en doseavhengig måte. EKG-overvåking anbefales ved overdosering.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske tilfeller som samsvarer med serotonergt syndrom, har blitt rapportert etter utilsiktet overdose med oralt ondansetron (overskredet beregnet inntak på 4 mg/kg) hos spedbarn og barn i alderen 12 måneder til 2 år.

Behandling

Det er ingen spesifikk antidot mot ondansetron. Ved mistanke om overdose skal symptomatisk og støttende behandling gis etter behov.

Ytterligere behandling skal være som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen, hvis tilgjengelig.

Bruk av ipecacuanha for å behandle overdosering av ondansetron er ikke anbefalt, ettersom pasienter trolig ikke vil respondere på grunn av den antiemetiske effekten av ondansetron.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiemetika, serotonin (5HT₃)-antagonister,
ATC-kode: A04AA01

Virkningsmekanisme

Ondansetron er en potent, svært selektiv 5HT₃-reseptorantagonist. Den nøyaktige virkningsmekanismen for kontroll av kvalme og oppkast er ikke kjent.

Kjemoterapeutiske midler med en cytotoxisk effekt og strålebehandling kan forårsake en frigjøring av 5HT (serotonin) i tynntarmen. Dette kan utløse en brekningsrefleks ved at afferente vagale fibrer aktiveres via 5HT₃-reseptorer. Ondansetron blokkerer igangsettingen av denne refleksen.

Aktivering av de afferente vagale fibre kan også forårsake en frigjøring av 5HT (serotonin) i *area postrema*, noe som ytterligere stimulerer brekninger via sentrale mekanismer. Derfor skyldes trolig effekten av ondansetron i behandling av kvalme og oppkast induert av cytotoxisk kjemoterapi og strålebehandling, konkurrerende antagonisme av 5HT₃-reseptorer på nevroner i både det perifere nervesystemet og sentralnervesystemet.

Virkningsmekanismen ved postoperativ kvalme og oppkast er ikke kjent, men det antas at den følger et lignende forløp som ved kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast.

Farmakodynamiske effekter

Ondansetron endrer ikke konsentrasjoner av prolaktin i plasma.

QT-forlengelse

Effekten av ondansetron på QT-intervallet ble evaluert i en dobbeltblindet, randomisert, placebo- og positiv kontrollert (moksifloksacin) crossover-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 maksimal gjennomsnittlig (øvre grense på 90 % KI) forskjell i QTcF fra placebo etter baselinekorrigering 19,6 (21,5) msek. Ved den laveste testede dosen på 8 mg var maksimal gjennomsnittlig (øvre grense på 90 % KI) forskjell i QTcF fra placebo etter baselinekorrigering 5,8 (7,8) msek. I denne studien var det ingen QTcF-målinger som var høyere enn 480 msek, og ingen QTcF-forlengelse var større enn 60 msek. Ingen signifikante endringer ble sett i de målte elektrokardiografiske PR- eller QRS-intervallene.

Klinisk effekt

Pediatrisk populasjon

Kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast

Effekten av ondansetron i behandling av kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast ble undersøkt i en dobbeltblindet, randomisert klinisk studie med 415 pasienter i alderen 1 til 18 år (S3AB3006). På dagene med kjemoterapi fikk pasientene enten ondansetron 5 mg/m² intravenøst og ondansetron 4 mg oralt etter 8 til 12 timer på ondansetron 0,45 mg/kg kroppsvekt intravenøst og placebo oralt etter 8 til 12 timer. Etter kjemoterapi fikk begge gruppene 4 mg ondansetronoppløsning to ganger daglig i 3 dager. Fullstendig kontroll av oppkast på verste dag med kjemoterapi var 49 % (5 mg/m² intravenøst pluss 4 mg ondansetron oralt) versus 41 % (0,45 mg/kg intravenøst pluss oralt).

En dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie (S3AB4003) med 438 pasienter i alderen 1 til 17 år viste fullstendig kontroll av oppkast på verste dag med kjemoterapi hos: 73 % av pasientene når ondansetron ble administrert intravenøst med en dose på 5 mg/m² intravenøst sammen med 2 til 4 mg deksametason oralt; 71 % av pasientene når ondansetron ble administrert som en oppløsning med en dose på 8 mg sammen med 2 til 4 mg deksametason oralt på dagene før kjemoterapi. Etter kjemoterapi fikk begge gruppene 4 mg ondansetronoppløsning to ganger daglig i 2 dager. Det var ingen forskjell mellom de to behandlingsgruppene i den totale forekomsten av eller type bivirkninger som ble observert.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i alderen 6 til 48 måneder ble undersøkt i en åpen, ikke-sammenlignende enkeltarmstudie (S3A40320). Alle barna fikk tre doser med intravenøs ondansetron (0,15 mg/kg kroppsvekt hver), administrert 30 minutter før oppstart av kjemoterapi, og deretter 4 og 8 timer etter den første dosen. Fullstendig kontroll av emese ble oppnådd hos 56 % av pasientene.

En annen åpen, ikke-sammenlignende enkeltarmstudie (S3A239) med 28 barn undersøkte effekten av én intravenøs dose på 0,15 mg/kg kroppsvekt med ondansetron, etterfulgt av to orale ondansetron-doser på 4 mg for barn under 12 år og 8 mg for barn fra 12 år og eldre. Fullstendig kontroll av oppkast ble oppnådd hos 42 % av pasientene.

Postoperativ kvalme og oppkast

Effekten av en enkeltdose med ondansetron i forebygging av postoperativ kvalme og oppkast ble undersøkt i en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med 670 barn i alderen 1 til 24 måneder (alder etter unnfangelse $\geq$ 44 uker, vekt $\geq$ 3 kg) (S3A40323). Inkluderte forsøkspersoner var planlagt for elektiv kirurgi under generell anestesi og hadde en ASA-status $\leq$ III. En enkeltdose med ondansetron 0,1 mg/kg kroppsvekt ble administrert innen fem minutter etter indusering av anestesi. Andelen forsøkspersoner som opplevde minst én emetisk episode i løpet av den 24-timers

vrderingsperioden, var høyere for pasienter på placebo enn for dem som fikk ondansetron (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Fire dobbeltblindede, placebokontrollerte studier er utført med 1469 mannlige og kvinnelige pasienter (2 til 12 år) som gjennomgikk generell anestesi. Pasientene ble randomisert til enten enkeltdose med intravenøs ondansetron (0,1 mg/kg for pediatriske pasienter som veide 40 kg eller mindre, 4 mg for pediatriske pasienter som veide over 40 kg; antall pasienter = 735) eller placebo (antall pasienter = 734). Studielegemidlet ble administrert over minst 30 sekunder, umiddelbart før eller etter indusering av anestesi. Ondansetron var signifikant mer effektivt enn placebo for å forebygge kvalme og oppkast. Resultatene fra disse studiene er oppsummert i tabellen nedenfor.

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 emese	60	47	0,004

CR = ingen emetiske episoder, redningsmedisin eller avbrudd av studie

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til ondansetron forblir uendret ved gjentatt dosering.

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon på 30 ng/ml oppstår ca. 1,5 timer etter oral administrering av en dose på 8 mg. Etter en enkel intramuskulær eller intravenøs administrering av 4 mg ondansetron, oppnås tilsvarende nivåer i blodet innen 10 minutter.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet ved steady-state er ca. 140 liter. 70–76 % av ondansetron bindes til plasmaproteiner.

Biotransformasjon og eliminasjon

Ondansetron fjernes fra den systemiske sirkulasjonen ved metabolisme i leveren gjennom flere baner. Fraværet av enzymet CYP2D6 (debrisokvin-polymorfisme) har ingen effekt på ondansetrons farmakokinetikk. Mindre enn 5 % av den absorberte dosen utskilles uendret i urin. Halveringstiden for eliminasjon er ca. 3 til 5 timer.

Spesielle pasientpopulasjoner

Det ble vist kjønnsforskjeller i disponering for ondansetron, der kvinner hadde større absorpsjonsforekomst og -omfang etter en oral dose og redusert systemisk clearance og distribusjonsvolum (justert for vekt).

Barn og ungdom (1 måned til 17 år)

Hos pediatriske 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 pasienter i alderen 3 til 12 år. Gjennomsnittlig halveringstid hos pasientpopulasjonen i alderen 1 til 4 måneder var 6,7 timer, sammenlignet med 2,9 timer hos pasienter i alderen henholdsvis 5 til 24 måneder og 3 til 12 år. Forskjellene i farmakokinetiske parametere i pasientpopulasjonen fra 1 til 4 måneder kan delvis forklares av den høyere prosentandelen total kroppsvæske hos nyfødte og spedbarn, og et høyere distribusjonsvolum for vannløselige virkestoffer som ondansetron.

Hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 år som gjennomgår elektiv kirurgi med generell anestesi, var de absolutte verdiene for både clearance og distribusjonsvolum for ondansetron redusert sammenlignet med verdiene hos voksne pasienter. Begge parametrene økte lineært i forhold til

kroppsvekt, og innen 12 års alder nærmet verdiene seg dem hos unge voksne. Når clearance og distribusjonsvolum ble normalisert etter kroppsvekt, var verdiene for disse parametrene like for de forskjellige aldersgruppene. Bruk av kroppsvektbasert dosering muliggjør aldersavhengige endringer og fører til normalisering av systemisk eksponering hos pediatriske pasienter.

Analysen av populasjonsfarmakokinetikk ble utført på 428 forsøkspersoner (kreftpasienter, kirurgipasienter og friske frivillige) i alderen 1 måned til 44 år, etter intravenøs administrering av ondansetron. Baser på denne analysen var den systemiske eksponeringen (AUC) for ondansetron etter oral eller intravenøs administrering hos barn og ungdom sammenlignbare med voksne, med unntak av spedbarn i alderen 1 til 4 måneder. Distribusjonsvolumet 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 med om det var en ytterligere reduksjon i clearance relatert til alder hos spedbarn i alderen 1 til 4 måneder, eller ganske enkelt en variasjon grunnet det lave antallet forsøkspersoner som ble studert i denne aldersgruppen. Ettersom pasienter under 6 måneder bare vil få en enkeltdose for profylakse mot postoperativ kvalme og oppkast, er det ikke sannsynlig at redusert clearance vil være klinisk relevant.

Eldre

Tidlig fase I-studier med friske, frivillige eldre viste en svak aldersrelatert reduksjon i clearance, og en økning i halveringstiden for ondansetron. En stor variasjon mellom forsøkspersonene førte imidlertid til en betydelig overlapping i farmakokinetiske parametre mellom unge (< 65 år) og eldre (≥ 65 år) forsøkspersoner. Det ble ikke observert noen forskjeller i sikkerhet og effekt mellom unge og eldre kreftpasienter som deltok i de kliniske studiene for å undersøke kjemoterapi-indusert kvalme og oppkast, til støtte for forskjellige doseanbefalinger for de eldre pasientene.

Basert på nyere data om ondesantronkonsentrasjoner i plasma og modellering av eksponeringsrespons, forutses en større effekt på QTcF hos pasienter ≥ 75 år sammenlignet med yngre voksne. Spesifikk doseinformasjon gis for pasienter over 65 år og over 75 år for intravenøs dosering (se pkt. 4.2 «Eldre ≥ 65 år»).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15–60 ml/minutt) reduseres både systemisk clearance og distribusjonsvolum etter intravenøs administrering av ondansetron. Dette fører til en liten, men ikke klinisk signifikant økning i halveringstiden for eliminering (5,4 timer). En studie med pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som krevde regelmessig hemodialyse (studert mellom dialyser), viste at farmakokinetikken til ondansetron var hovedsakelig uendret etter intravenøs administrasjon.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er systemisk clearance av ondansetron vesentlig redusert, halveringstiden for eliminering er forlenget (15 til 32 timer), og oral biotilgjengelighet er nesten 100 % på grunn av redusert presystemisk metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og karsinogent potensial.

Studier av reproduksjonstoksisitet

Studier av reproduksjonstoksisitet med rotter og kaniner viste ingen tegn på noen skadelig effekt på fosteret når ondansetron ble administrert i løpet av organogeneseperioden med henholdsvis ca. 6 og 24 ganger den maksimale anbefalte orale dosen for mennesker på 24 mg/dag, basert på kroppsoverflate.

I embryoføtale utviklingsstudier av rotter og kaniner fikk drektige dyr orale doser med ondansetron på opptil henholdsvis 15 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag i løpet av organogeneseperioden. Med unntak av en liten nedgang i mors kroppsvikt hos kaninene, var det ingen signifikante effekter av ondansetron på

mordyrene eller avkommets utvikling. Ved doser på 15 mg/kg/dag hos rotter og 30 mg/kg/dag hos kaniner var dosen til mor henholdsvis ca. 6 og 24 ganger den maksimale anbefalte orale dosen for mennesker på 24 mg/dag, basert på kroppsoverflate.

I toksisitetsstudier av pre- og postnatal utvikling fikk drektige rotter orale doser med ondansetron på 15 mg/kg/dag fra dag 17 av drektigheten til fødsel på dag 21. Med unntak av en litt lavere økning i kroppsvekt hos mor, var det ingen toksiske effekter av ondansetron hos drektige rotter, eller på avkommets pre- og postnatale utvikling, inkludert reproduksjonsatferd i den tilhørende F1-generasjonen. Ved doser på 15 mg/kg/dag hos rotter var dosen til mor 24 ganger den maksimale anbefalte orale dosen for mennesker på 24 mg/dag, basert på kroppsoverflate.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i melken hos rotter, melk/plasmaforholdet var 5,2:1. En studie av klonede humane hjerte-ion-kanaler har vist at ondansetron har potensial for å påvirke hjerterepolarisering via blokkering av hERG-kaliumkanaler ved klinisk relevante konsentrasjoner. Forbigående endringer i EKG har blitt rapportert klinisk (se pkt. 4.4).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Sitrønsyremonohydrat
Natriumsitratdihydrat
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Ondansetron Kalceks injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning skal ikke administreres i den samme sprøyten eller det samme infusjonssettet som andre legemidler.
Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år

Etter åpning av ampullen

Etter anbrudd skal produktet brukes umiddelbart.

Oppbevaringstid etter fortynning

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er vist i 7 dager ved 25 °C og 2–8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal det fortynnede produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og skal normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.
Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

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

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml eller 4 ml oppløsning fylt i fargeløse glassampuller med one point cut.
Ampullene er pakket i et fôr. Fôret legges i en kartongeske.

Pakningsstørrelser:
5, 10 eller 25 ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun til engangsbruk.

Dette legemidlet skal undersøkes visuelt før bruk. Legemidlet skal ikke brukes hvis det er synlige tegn på forringelse (f.eks. partikler eller misfarging).

Etter første anbrudd skal produktet brukes umiddelbart. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Ondansetron Kalceks skal ikke autoklaveres.

Kan fortynnes med følgende intravenøse infusjonsvæsker, oppløsning:

- natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning;
- glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning;
- mannitol 100 mg/ml (10 %) oppløsning;
- Ringer-løsning;
- kaliumklorid 3 mg/ml (0,3 %) og natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning;
- kaliumklorid 3 mg/ml (0,3 %) og glukose 50 mg/ml (5 %) oppløsning;
- Ringer-laktat-løsning.

Ondansetron Kalceks er vist å være forlikelig med sprøyter i polypropylen (PP), glassflasker type I, infusjonsposer i polyetylen (PE), polyvinylklorid (PVC) og etylvinylacetat (EVA) samt PVC- og PE-slanges når det er fortynnet med de ovennevnte infusjonsvæsker, oppløsning. Ufortynnet Ondansetron Kalceks injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning har vist seg å være forlikelig med sprøyter i polypropylen.

Forlikelighet med andre legemidler

Ondansetron kan administreres via intravenøs infusjon (ved 1 mg/time). Følgende legemidler kan administreres via Y-stedet på settet ondansetron gis med, for ondansetron-konsentrasjoner på 16 til 160 mikrog/ml (f.eks. henholdsvis 8 mg/500 ml og 8 mg/50 ml) (se pkt. 4.2).

- Cisplatin
- 5-fluoruracil
- Karboplatin
- Etoposid
- Ceftazidim
- Syklofosamid
- Doksorubicin
- Deksametason

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AS Kalceks
Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Latvia
Tlf.: +371 67083320
E-post: kalceks@kalceks.lv

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13667

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 02. september 2021

10. OPPDATERINGSDATO

07.12.2022