

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml infuusioneste, liuos  
Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml infuusioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml infuusioneste, liuos  
1 ml infuusionestettä, liuosta, sisältää 0,08 mg ondansetronia (hydroklorididihydraattina).  
Yksi 50 ml:n pullo sisältää 4 mg ondansetronia.  
Yksi 100 ml:n pullo sisältää 8 mg ondansetronia.

Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml infuusioneste, liuos  
1 ml infuusionestettä, liuosta, sisältää 0,16 mg ondansetronia (hydroklorididihydraattina).  
Yksi 50 ml:n pullo sisältää 8 mg ondansetronia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 3,57 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos, jossa ei käytännöllisesti katsoen ole hiukkasia.

pH: 3,3–4,0

Osmolaalisuus: 270–330 mosmol/kg

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

*Aikuiset:*

Ondansetron Fresenius Kabi on tarkoitettu solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon.

Ondansetron Fresenius Kabi on lisäksi tarkoitettu postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen ja hoitoon.

*Pediatriset potilaat:*

Ondansetron Fresenius Kabi on tarkoitettu solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon vähintään kuuden kuukauden ikäisille lapsille sekä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen ja hoitoon vähintään yhden kuukauden ikäisille lapsille.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Infuusiona laskimoon.

### Annostus

#### **Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu**

##### *Aikuiset*

Syövän hoidon emetogeenisuus vaihtelee riippuen käytetystä annoksesta, kemoterapiayhdistelmästä ja sädehoito-ohjelmasta. Ondansetron Fresenius Kabi -valmisteen antoreitin ja annoksen pitää olla joustavia välillä 8–32 mg/vrk ja ne valitaan jäljempänä kuvatulla tavalla.

##### Emetogeeninen kemoterapia ja sädehoito

Emetogeenista kemoterapiaa tai sädehoitoa saaville potilaille ondansetronia voidaan antaa joko laskimoon tai suun kautta.

Suosittelun ondansetroniannos on 8 mg laskimoon 15 minuuttia kestävä infuusiona juuri ennen hoitoa.

Viivästyneen tai pitkittyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisten 24 tunnin jälkeen suositellaan oraalista tai rektaalista antoa.

Anto oraalisesti tai rektaalisesti, ks. ondansetronitablettien ja -peräpuikkojen valmisteyhteenvedot.

##### Voimakkaasti emetogeeninen kemoterapia, esimerkiksi sisplatiini suurina annoksina

Ondansetron Fresenius Kabi -valmistetta voidaan antaa 8 mg:n kerta-annoksena 15 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon juuri ennen kemoterapian aloittamista. Yli 8 mg:n ja enintään 16 mg:n annos pitää antaa vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona. Yli 16 mg:n kerta-annosta ei saa käyttää, koska riski QT-välin pitenemiseen kasvaa annosriippuvaisesti (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Voimakkaasti emetogeenisen kemoterapian yhteydessä voidaan antaa ennen kemoterapiaa 8 mg:n annos 15 minuuttia kestävä infuusiona laskimoon ja sen jälkeen kaksi 8 mg:n annosta laskimoon 4 tunnin välein tai jatkuvana infuusiona 1 mg/tunti enintään 24 tunnin ajan.

Ondansetron Fresenius Kabi -valmisteen tehoa voimakkaasti emetogeenisen kemoterapian yhteydessä voidaan parantaa antamalla 20 mg:n laskimonsisäinen kerta-annos deksametasoninatriumfosfaattia ennen kemoterapiaa.

Viivästyneen tai pitkittyneen oksentelun ehkäisemiseksi ensimmäisten 24 tunnin jälkeen suositellaan oraalista tai rektaalista antoa.

Anto oraalisesti tai rektaalisesti, ks. ondansetronitablettien ja -peräpuikkojen valmisteyhteenvedot.

##### *Pediatriset potilaat*

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoito vähintään 6 kk:n ikäisillä lapsilla ja nuorilla:

Solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon käytettävä annos voidaan laskea kehon pinta-alan (body surface area, BSA) tai painon mukaan (ks. jäljempänä). Lapsipotilaille tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ondansetronia annettiin laskimonsisäisenä infuusiona laimennettuna 25–50 ml:aan keittosuolaliuosta tai muuta yhteensopivaa infuusionestettä vähintään 15 minuuttia kestävä infuusiona. Tämä valmiste on ondansetronin laimennettu, käyttövalmis lääkemuoto, joten sitä ei tarvitse enää laimentaa.

Vuorokausiannos on painon mukaan laskettuna suurempi kuin kehon pinta-alan mukaan laskettuna (ks. kohta 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi pitää antaa vähintään 15 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon.

Ondansetronin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseen lapsille ei ole kontrolloidusta kliinisistä tutkimuksista saatua tietoa.

Ondansetronin käytöstä sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon lapsille ei ole kontrolloidusta tutkimuksista saatuja tietoja.

Kehon pinta-alan mukainen annostelu:

Ondansetron Fresenius Kabi pitää antaa kerta-annoksena 5 mg/m<sup>2</sup> laskimoon juuri ennen kemoterapian aloittamista. Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Hoito suun kautta voidaan aloittaa kaksitoista tuntia myöhemmin, ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 vuorokauden ajan. Ks. jäljempänä taulukko 1.

Vuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisille annettavaa 32 mg:n annosta.

Taulukko 1: Kehon pinta-alaan perustuva annostus solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun yhteydessä – vähintään 6 kk:n ikäiset lapset ja nuoret<sup>a</sup>

Kehon pinta-ala	Päivä 1 <sup>b,c</sup>	Päivät 2–6 <sup>c</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. sekä 2 mg siirappina 12 tunnin kuluttua	2 mg siirappina 12 tunnin välein
≥ 0,6 m <sup>2</sup> – ≤ 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. sekä 4 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin kuluttua	4 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin välein
< 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> tai 8 mg i.v. sekä 8 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin kuluttua	8 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin välein

a Kaikkia lääkemuotoja ei välttämättä ole saatavilla.

b Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

c Vuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuiselle annettavaa 32 mg:n annosta.

Painonmukainen annostus:

Vuorokausiannos on painon mukaan laskettuna suurempi kuin kehon pinta-alan mukaan laskettuna (ks. kohta 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi pitää antaa 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon juuri ennen kemoterapian aloittamista. Laskimoon annettava kerta-annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Laskimoon voidaan antaa vielä kaksi annosta 4 tunnin välein. Vuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuisille annettavaa 32 mg:n annosta.

Hoito suun kautta voidaan aloittaa kaksitoista tuntia myöhemmin, ja sitä voidaan jatkaa enintään 5 päivää. Ks. jäljempänä taulukko 2.

Taulukko 2: Painoon perustuva annostus solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun yhteydessä – vähintään 6 kk:n ikäiset lapset ja nuoret<sup>a</sup>

Paino	Päivä 1 <sup>b,c</sup>	Päivät 2–6 <sup>c</sup>
≤ 10 kg	Enintään 3 annosta 0,15 mg/kg i.v. 4 tunnin välein	2 mg siirappina 12 tunnin välein
> 10 kg	Enintään 3 annosta 0,15 mg/kg i.v. 4 tunnin välein	4 mg siirappina tai tablettina 12 tunnin välein

a Kaikkia lääkemuotoja ei välttämättä ole saatavilla.

b Laskimoon annettava annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

c Vuorokausiannos (jaettuina annoksina annettuna) ei saa ylittää aikuiselle annettavaa 32 mg:n annosta.

*Iäkkäät:*

Kaikki laskimoon annettavat annokset pitää antaa vähintään 15 minuutin kestoisena infuusiona.

65–74-vuotiaiden potilaiden hoidossa voidaan noudattaa aikuisten annosteluohjelmaa.

Vähintään 75-vuotiaille potilaille laskimoon annettava Ondansetron Fresenius Kabi -valmisteen aloitusannos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Aloitusannoksen 8 mg jälkeen voi antaa vielä kaksi 8 mg:n lisäannosta laskimoon; infuusioiden välillä on oltava vähintään 4 tuntia (ks. kohta 5.2).

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Vuorokausiannoksen, annosvälin tai antoreitin muuttaminen ei ole tarpeen.

### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja puoliintumisaika seerumissa merkittävästi pidentynyt potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla ondansetronin kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää 8 mg:aa.

### *Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta*

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sparteiinin ja debrisokiinin hitaiksi metaboloijiksi luokitelluilla potilailla. Tämän takia ondansetronin pitoisuudet näillä potilailla eivät eroa muista potilaista toistuvan annostuksen aikana. Vuorokausiannoksen tai annosvälin muuttaminen ei ole tarpeen.

## **Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu**

### *Aikuiset:*

#### *Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy*

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn suositellaan annettavaksi 4 mg:n Ondansetron Fresenius Kabi -kerta-annos anestesian induktion yhteydessä.

#### *Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoito*

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon suositellaan 4 mg:n kerta-annosta.

### *Pediatriset potilaat:*

Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu vähintään 1 kk:n ikäisillä lapsilla ja nuorilla

*Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn* lapsipotilaille yleisanestesiassa tehdyn leikkauksen yhteydessä Ondansetron Fresenius Kabi -valmistetta voidaan antaa kerta-annos 0,1 mg/kg joko ennen anestesiaa, anestesian induktion aikana tai sen jälkeen. Enimmäisannosta 4 mg ei kuitenkaan saa ylittää.

*Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon* lapsipotilaille yleisanestesiassa tehdyn leikkauksen jälkeen Ondansetron Fresenius Kabi -valmistetta voidaan antaa kerta-annos 0,1 mg/kg. Enimmäisannosta 4 mg ei kuitenkaan saa ylittää.

Ondansetronin käytöstä postoperatiivisen oksentelun hoitoon alle 2-vuotiaille lapsille ei ole saatavilla tietoa.

### *Iäkkäät:*

Kokemusta Ondansetron Fresenius Kabi -valmisteen käytöstä iäkkäiden potilaiden postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn ja hoitoon on rajoitetusti. Yli 65-vuotiaat kemoterapiapotilaat sietävät ondansetronia kuitenkin hyvin.

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Vuorokausiannoksen, annosvälin tai antoreitin muuttaminen ei ole tarpeen.

### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja puoliintumisaika seerumissa merkittävästi pidentynyt potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta. Näillä potilailla ondansetronin kokonaisvuorokausiannos (suun kautta tai parenteraalisesti) ei saa ylittää 8 mg:aa.

### *Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta*

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sparteiinin ja debrisokiinin hitaiksi metaboloijiksi luokitelluilla potilailla. Tämän takia ondansetronin pitoisuudet näillä potilailla eivät eroa muista potilaista toistuvan annostuksen aikana. Vuorokausiannoksen tai annosvälin muuttaminen ei ole tarpeen.

## Antotapa

Laskimoon.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Yliherkkyysreaktioita on havaittu potilailla, jotka ovat yliherkkiä muille selektiivisille 5HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteille.

Hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset tulee hoitaa oireenmukaisesti ja niihin pitää kiinnittää erityistä huomiota yliherkkyysreaktioiden esiasteena.

Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.1). Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien kammiotakyardia -tapauksia ondansetronia käyttäneillä potilailla. Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia potilailla, joilla on tai joille saattaa kehittyä QTc-välin pidentyminen. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai bradyarytmia tai jotka käyttävät muita QT-väliä pidentäviä tai elektrolyyttitasapainoa muuttavia lääkevalmisteita.

Ondansetronihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu sydänlihaksen iskemiaa. Oireet ilmenivät joillakin potilailla etenkin laskimoon annon yhteydessä heti ondansetronin annon jälkeen. Potilaille pitää kertoa, mitkä ovat sydänlihaksen iskemian oireet ja löydökset.

Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen ondansetronin antoa.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu serotoniinioireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo-lihaspoikkeavuuksia), kun ondansetronia on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien [SSRI] ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien [SNRI]) kanssa. Jos samanaikainen hoito ondansetronilla ja muilla serotonergisillä lääkkeillä on kliinisesti perusteltua, potilasta on seurattava asianmukaisesti.

Koska ondansetronin tiedetään hidastavan paksusuolen toimintaa, lääkkeen annon jälkeen on seurattava sellaisten potilaiden tilaa, joilla on merkkejä subakuutista suolitukoksesta.

Potilailla, joille on tehty kitarisa- ja nielurisaleikkaus, pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäiseminen ondansetronilla voi peittää piilevän verenvuodon. Tämän takia näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti ondansetronin annon jälkeen.

## Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 357 mg natriumia per 100 ml:n pullo, mikä vastaa 17,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 178,5 mg natriumia per 50 ml:n pullo, mikä vastaa 8,9 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### *Pediatriset potilaat:*

Pediatrisia potilaita, jotka saavat ondansetronia maksatoksisien kemoterapia-aineiden kanssa, on seurattava tarkoin mahdollisen maksan toiminnanvajauksen varalta.

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Jos annos lasketaan painon mukaan (mg/kg) ja ondansetronia annetaan kolme annosta 4 tunnin välein, vuorokausiannos on suurempi kuin jos 5 mg/m<sup>2</sup>:n kerta-annoksen jälkeen annetaan yksi annos suun kautta. Näiden kahden eri antotavan välistä tehoa ei ole vertailtu kliinisissä tutkimuksissa. Ristikkäistutkimuksena tehdyssä vertailussa antotapojen välillä ei ole havaittu eroja (ks. kohta 5.1).

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ei ole näyttöä siitä, että ondansetroni indusoisi tai estäisi muiden sen kanssa yleisesti käytettävien lääkeaineiden metaboliaa. Erityisissä interaktiotutkimuksissa on todettu, että ondansetronilla ei ole yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan yhdessä alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniliin, tramadolin, morfiinin, lidokaiinin, tiopentaalin ja propofolin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu useiden maksan sytokromi P-450 -entsyymien, CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2, välityksellä. Koska useat entsyymit pystyvät metaboloimaan ondansetronia, yhden entsyymin esto tai aktiivisuuden vähentyminen (esim. CYP2D6:n geneettinen puutos) korvautuu yleensä muilla entsyymeillä, eikä siten muuta merkittävästi tai lainkaan ondansetronin kokonaispuhdistumaa ja tarvittavaa annostusta.

Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia samanaikaisesti QT-väliä pidentävien ja/tai elektrolyyttihäiriöitä aiheuttavien lääkkeiden kanssa. (Ks. kohta 4.4).

Ondansetronin käyttö QT-väliä pidentävien lääkkeiden kanssa voi pidentää QT-väliä entisestään. Ondansetronin samanaikainen käyttö kardiotoksisten lääkkeiden (esimerkiksi antrasykliinien [kuten doksorubisiinin, daunorubisiinin tai trastutsumabin]), antibioottien (kuten erytromysiinin), sienilääkkeiden (kuten ketokonatsolin), rytmihäiriölääkkeiden (kuten amiodaronin) ja beetasalpaajien (kuten atenololin tai timololin) kanssa saattaa lisätä rytmihäiriöiden riskiä. (Ks. kohta 4.4).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu serotoniinireyhtymää (mukaan lukien mielentilan muutoksia, autonomisen hermoston epävakautta ja hermo-lihaspoikkeavuuksia), kun ondansetronia on annettu samanaikaisesti serotonergisten lääkkeiden (mukaan lukien selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien [SSRI] tai serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien [SNRI] kanssa). (Ks. kohta 4.4).

##### ***Apomorfiini***

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikea-asteista hypotensiota ja tajunnanmenetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

##### ***Fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini***

Potilailla, joita hoidettiin tehokkailla CYP3A4:n induktoreilla (ts. fenytoiinilla, karbamatsepiinilla ja rifampisiinilla), ondansetronin oraalinen puhdistuma suureni ja ondansetronin pitoisuus veressä pieneni.

##### ***Tramadoli***

Suppeista tutkimuksista saadut tiedot ovat osoittaneet, että ondansetroni voi heikentää tramadolin analgeettista vaikutusta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on harkittava ehkäisyä.

##### Raskaus

Epidemiologisista tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella ondansetronin epäillään aiheuttavan orofasiaalisia epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana. Yhdessä kohorttitutkimuksessa, joka kattoi 1,8 miljoonaa raskautta, ondansetronin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyi huuli- ja/tai suulakihalkion suurentunut riski (3 ylimääräistä tapausta 10 000:ta ondansetronihoitoa saanutta naista kohti; vakioitu suhteellinen riski 1,24 [95 % CI 1,03–1,48]).

Saatavilla olevat sydämen epämuodostumia koskevat epidemiologiset tutkimukset osoittavat keskenään ristiriitaisia tuloksia.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia.

Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

### Imetys

Ondansetronin on osoitettu kulkeutuvan imettävien eläinten maitoon. Tämän takia suositellaan, etteivät ondansetronia saavat äidit imettäisi lapsiaan.

### Hedelmällisyys

Ondansetronin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ondansetronilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Psykomotorisessa testauksessa ondansetroni ei heikennä suoritusta eikä aiheuta sedaatiota. Haitallisia vaikutuksia näihin toimintoihin ei ole ennustettavissa ondansetronin farmakologian perusteella.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu alla elinjärjestelmien ja yleisyyden mukaan. Yleisyys määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Hyvin yleisiä, yleisiä ja melko harvinaisia tapahtumia koskevat tiedot on saatu pääasiassa kliinisistä tutkimuksista. Esiintymistiheys plaseboryhmässä on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset tapahtumat on yleensä saatu markkinoille tulon jälkeisen spontaanin haittavaikutusraportoinnin perusteella.

Alla olevat frekvenssit on arvioitu käytettäessä ondansetronin suositeltuja annoksia indikaation ja lääkemuodon mukaan. Haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla todettuun.

<u>Hyvin yleiset</u> ( $\geq 1/10$ )	<u>Yleiset</u> ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	<u>Melko harvinaiset</u> ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )	<u>Harvinaiset</u> ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ )	<u>Hyvin harvinaiset</u> ( $< 1/10\,000$ )	<u>Tuntematon</u>
<b>Immuunijärjestelmä</b>					
			Välittömät, toisinaan vakavat yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia <sup>1</sup>		
<b>Hermosto</b>					
Päänsärky		Kouristukset, epätavalliset liikkeet (mm. ekstrapyramidaali-reaktiot, kuten dystoniset reaktiot, okulogyriset kriisit ja dyskinesia) <sup>2</sup>	Huimaus nopean i.v.-annon yhteydessä		

<u>Hyvin yleiset</u> (≥ 1/10)	<u>Yleiset</u> (≥ 1/100, < 1/10)	<u>Melko harvinaiset</u> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<u>Harvinaiset</u> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<u>Hyvin harvinaiset</u> (< 1/10 000)	<u>Tuntematon</u>
<b>Silmät</b>					
			Ohimenevät näköhäiriöt (esim. näön hämärtyminen) pääasiallisesti laskimon-sisäisen annon yhteydessä	Ohimenevä näön menetys pääasiallisesti laskimon-sisäisen annon yhteydessä <sup>3</sup>	
<b>Sydän</b>					
		Rytmihäiriöt, rintakipu, johon saattaa liittyä ST-välin laskua, bradykardia	QTc-ajan pidentyminen (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammio-takykardia)		Sydänlihaksen iskemia (ks. kohta 4.4)
<b>Verisuonisto</b>					
	Lämmön tunne tai punastuminen	Hypotensio			
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>					
		Hikka			
<b>Ruoansulatus elimistö</b>					
	Ummetus				
<b>Maksa ja sappi</b>					
		Oireeton maksan toimintakoe-arvojen nousu <sup>4</sup>			
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>					
				Toksiset ihoreaktiot (mukaan lukien toksinen epidermaalinen nekrolyysi)	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>					
	Paikalliset i.v.-injektiopaikan reaktiot erityisesti toistetussa annostelussa				

1. Anafylaksia voi olla hengenvaarallinen. Yliherkkyysoireita havaittiin myös potilailla, joille on tullut näitä oireita muista selektiivisistä 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin antagonisteista.
2. Todettu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.

3. Suurin osa ilmoitetuista näön menetyksistä palautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet sisplatiinia sisältäviä kemoterapia-aineita. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.
4. Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### **Oireet ja löydökset**

Ondansetronin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Useimmissa tapauksissa oireet olivat samanlaisia kuin ne, joita on raportoitu suositeltuja annoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Seuraavia vaikutuksia on raportoitu: näköhäiriöt, vaikea ummetus, matala verenpaine ja vasovagaaliset tapahtumat, joihin liittyi ohimenevä toisen asteen AV-katkos.

Ondansetroni pidentää QT-väliä annosriippuvaisesti. EKG-seurantaa suositellaan yliannostustapauksissa.

### **Pediatriset potilaat**

12 kk:n – 2 vuoden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla on raportoitu tahattoman, suun kautta otetun ondansetronin yliannostuksen jälkeen (arvioitu annos yli 4 mg/kg) pediatria potilastapauksia, joissa oirekuva vastaa serotoniinioireyhtymää.

### **Hoito**

Ondansetronille ei ole erityistä vastalääkettä. Sen vuoksi tapauksissa, joissa epäillään ondansetronin yliannostusta, potilaille tulisi antaa sopivaa oireenmukaista tukihoidoa.

Oksetusjuuren käyttöä ondansetronin yliannostuksen hoidossa ei suositella, koska sille tuskin saadaan vastetta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen johdosta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Pahoinvointilääkkeet, serotoniini(5-HT<sub>3</sub>)-antagonistit.

ATC-koodi: A04AA01

#### Vaikutusmekanismi

Ondansetroni on voimakas ja hyvin selektiivinen 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisti.

Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa. Kasvainten hoitoon käytetyt kemoterapia-aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-HT:n vapautumista ohutsuolessa, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosyitä 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen. Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-hydroksitryptamiinin vapautumista *area postrema*ssa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla. Tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin kautta. Näin ollen ondansetronin vaikutus

sytotoksisen kemoterapian ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa todennäköisesti perustuu 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonismille sekä perifeerisen että keskushermoston neuroneissa.

Vaikutusmekanismit postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa eivät ole tiedossa, mutta yhteisiä ratoja sytotoksisen kemoterapian indusoiman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa todennäköisesti on.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuuksia.

Ondansetronin vaikutusta opiaattien aiheuttamassa oksentelussa ei ole vielä tutkittu.

### *QT-ajan pidentyminen*

Ondansetronin vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja positiivisesti kontrolloidussa (moksifloksasiini) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 58 terveellä aikuisella miehellä ja naisella. Ondansetronia annettiin 8 mg ja 32 mg 15 minuutin kuluessa infuusiona laskimoon. Suurimmalla tutkitulla 32 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 %:n luottamusvälin yläraja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 (21,5) millisekuntia. Pienimmällä tutkitulla 8 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 %:n luottamusvälin yläraja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen oli 5,8 (7,8) millisekuntia lähtötasokorjauksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa ei todettu yli 480 millisekunnin QTcF-aikoja eikä yli 60 millisekunnin QTcF-ajan pitenemisiä. PR- tai QRS-ajassa ei EKG:ssä havaittu merkittäviä muutoksia.

### **Pediatriset potilaat**

#### Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

Ondansetronin tehoa syövän kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa arvioitiin randomoidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 415 potilaalla iältään 1–18 vuotta (S3AB3006).

Kemoterapiapäivinä potilaat saivat joko ondansetronia 5 mg/m<sup>2</sup> i.v. + 8–12 tunnin kuluttua 4 mg p.o. tai ondansetronia 0,45 mg/kg i.v. + 8–12 tunnin kuluttua plaseboa p.o. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 3 päivän ajan. Oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä 49 %:lla potilaista annostuksella 5 mg/m<sup>2</sup> i.v + ondansetroni 4 mg p.o. ja 41 %:lla annostuksella 0,45 mg/kg i.v. + plasebo p.o. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 3 päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Randomoidussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (S3AB4003) 438 potilaalla iältään 1–17 vuotta oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä

- 73 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin laskimoon annoksella 5 mg/m<sup>2</sup> yhdessä 2–4 mg p.o. deksametasonin kanssa

- 71 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin siirappina annoksella 8 mg + 2–4 mg p.o. deksametasonia kemoterapiapäivinä.

Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 2 päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Ondansetronin tehoa tutkittiin 75 lapsella iältään 6–48 kuukautta avoimessa, ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa (S3A40320). Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n annosta ondansetronia laskimoon, jotka annettiin 30 min ennen solunsalpaajahoidon aloitusta ja sen jälkeen 4 ja 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Oksentelu saatiin kokonaan kuriin 56 %:lla potilaista.

Toisessa avoimessa ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa (S3A239) tutkittiin laskimoon annetun 0,15 mg/kg:n ondansetroniannoksen ja sen jälkeen suun kautta annetun kahden ondansetroniannoksen (4 mg < 12-vuotiaille lapsille ja 8 mg ≥ 12-vuotiaille lapsille) tehoa (lapsia kaikkiaan 28). Oksentelu saatiin kokonaan kuriin 42 %:lla potilaista.

#### Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy

Ondansetronin kerta-annoksen tehoa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin randomoidussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 670 lapsella iältään 1–24 kuukautta

(hedelmöityksen jälkeinen ikä  $\geq 44$  viikkoa, paino  $\geq 3$  kg). Tutkimukseen otetuille potilaille oli tarkoitus tehdä elektiivinen kirurginen toimenpide yleisanestesiassa, ja heillä oli ASA-status  $\leq$  III. Ondansetronin kerta-annos 0,1 mg/kg annettiin 5 minuutin kuluessa anestesian induktiosta. Se osa potilaista, jolle tuli ainakin yksi oksentelukohtaus 24 tunnin seuranta-ajan kuluessa, oli suurempi plaseboa saaneilla potilailla verrattuna ondansetronia saaneisiin potilaisiin (28 % vs. 11 %,  $p < 0,0001$ ).

Neljä plasebokontrolloitua, kaksoissokkotutkimusta on tehty 1 469 mies- ja naispuolisella potilaalla (2–12 vuotta), joille tehtiin toimenpide yleisanestesiassa. Potilaat randomoitiin joko ondansetronin i.v. kerta-annokselle (0,1 mg/kg 40 kg tai sitä vähemmän painaville lapsipotilaille, 4 mg yli 40 kg painaville lapsipotilaille; potilaiden lukumäärä = 735) tai plasebolle (potilaiden lukumäärä = 734). Tutkimuslääke annettiin vähintään 30 sekunnin kuluessa juuri ennen anestesian induktiota tai heti sen jälkeen. Ondansetroni oli merkitsevästi tehokkaampi kuin plasebo ehkäisemään pahoinvointia ja oksentelua. Näiden tutkimusten tulokset esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito lapsipotilailla – hoitovaste 24 tunnin aikana

Tutkimus	Päätetapahtuma	Ondansetroni %	Plasebo %	p-arvo
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	ei pahoinvointia	64	51	0,004
S3GT11	ei oksentelua	60	47	0,004

CR = ei oksentelukohtauksia, ei varalääkkeen tarvetta eikä tutkimuksesta vetäytymistä

## 5.2 Farmakokinetiikka

Ondansetronin farmakokinetiikka ei muutu käytettäessä toistuvia annoksia.

Suoraa yhteyttä plasman ondansetronipitoisuuden ja antiemeettisen vaikutuksen välillä ei ole osoitettu.

### Imeytyminen

Laskimonsisäinen 4 mg:n ondansetroni-infuusio 5 minuutin aikana saa aikaan noin 65 ng/ml huippupitoisuuden plasmassa.

### Jakautuminen

Ondansetronin jakautuminen oraalisen, lihaksensisäisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen oli sama kuin vakaan tilan jakautumistilavuus eli noin 140 litraa. Ondansetronin anto lihakseen ja laskimoon johtaa samanlaiseen systeemiseen altistukseen. Ondansetroni ei suuresti sitoudu proteiineihin (70–76 %).

### Biotransformaatio

Ondansetroni poistuu systeemisestä verenkierrosta pääasiassa metaboloitumalla maksassa usean entsyymaattisen reitin kautta. CYP2D6-entsyymin puutos (debrisokiinipolymorfismi) ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan.

### Eliminaatio

Alle 5 % imeytyneestä annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Puoliintumisaika terminaalivaiheessa on noin 3 tuntia.

### Erityispopulasryhmät

#### *Sukupuolierot*

Ondansetronin kinetiikassa on osoitettu olevan sukupuolieroja siten, että naisilla oraalisen annoksen imeytyminen on nopeampaa ja määrältään suurempaa ja systeeminen puhdistuma sekä jakautumistilavuus ovat pienempiä (painoon suhteutettuna) kuin miehillä.

### *Lapset ja nuoret (iältään 1 kuukautta – 17 vuotta)*

Lapsipotilaiden, iältään 1–4 kuukautta (n = 19), joille tehtiin kirurginen toimenpide, puhdistuma suhteutettuna kehon painoon oli noin 30 % hitaampi kuin 5–24 kuukauden ikäisissä lapsissa (n = 22), mutta verrattavissa 3–12-vuotiaisiin potilaisiin. Puoliintumisaika ikäryhmässä 1–4 kk oli keskimäärin 6,7 tuntia verrattuna 2,9 tuntiin ikäryhmissä 5–24 kk ja 3–12 vuotta. Farmakokineettisten parametrien erot ikäryhmässä 1–4 kk voidaan osittain selittää vastasyntyneiden ja pikkulasten suuremmalla kehon prosentuaalisella vesimäärällä ja ondansetronin tapaisen vesiliukoisen lääkkeen suuremmalla jakautumistilavuudella.

3–12-vuotiailla yleisanestesiassa leikatuilla potilailla ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot olivat pienemmät verrattuna aikuisten arvoihin. Molemmat parametrit kasvoivat lineaarisesti painon myötä ja 12 vuoden ikään mennessä lähestyivät nuorten aikuisten arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehon painoon, näiden parametrien arvot olivat samanlaiset eri ikäryhmissä. Painon mukainen annostus kompensoi ikään liittyvät muutokset ja normalisoi systeemisen altistuksen lapsipotilailla.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 428 henkilöstä (syöpäpotilaita, kirurgisia potilaita ja terveitä vapaaehtoisia, jotka olivat iältään 1 kuukaudesta 44 vuoteen) ondansetronin laskimonsisäisen annon jälkeen. Analyysin perusteella ondansetronin systeeminen altistus (AUC) oraalisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisten altistukseen, paitsi 1–4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. Jakautumistilavuus oli suhteessa ikään, ja se oli pienempi aikuisilla kuin vauvoilla ja lapsilla. Puhdistuma oli suhteessa painoon, mutta ei ikään, paitsi 1–4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. On vaikea tehdä johtopäätöksiä, onko kyseessä puhdistuman lisääntyminen suhteessa ikään 1–4-kuukautisilla vauvoilla vai onko kyseessä ryhmän sisäinen vaihtelu tämän ikäryhmän tutkimushenkilöiden pienestä määrästä johtuen. Koska alle 6 kuukauden ikäiset potilaat saavat vain kerta-annoksen postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon, alentuneella puhdistumalla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

### *Iäkkäät*

Terveillä iäkkäillä vapaaehtoisilla tehdyissä vaiheen I varhaisvaiheen tutkimuksissa havaittiin vähäistä ikään liittyvää puhdistuman vähenemistä sekä pidentynyt ondansetronin puoliintumisaika. Koska tutkittavien välillä esiintyi kuitenkin suurta vaihtelua, nuorten (< 65-vuotiaiden) ja iäkkäiden (≥ 65-vuotiaiden) tutkittavien farmakokineettisissä parametreissa oli huomattavaa päällekkäisyyttä, eikä solunsalpaajahoidon ja sädehoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua koskevissa kliinisissä tutkimuksissa mukana olleiden nuorten ja iäkkäiden syöpäpotilaiden välillä kokonaisuudessaan todettu turvallisuutta ja tehoa koskevia eroja, jotka tukisivat erilaista annostussuositusta iäkkäille. Vaikutuksen QTcF-aikaan oletetaan äskettäisemmän plasman ondansetronipitoisuus- ja altistus-vastemallinnuksen perusteella olevan ≥ 75-vuotiailla potilailla suurempi verrattuna nuoriin aikuisiin. Yli 65-vuotiaille ja yli 75-vuotiaille potilailla on annettu erityiset annostusohjeet (ks. kohta 4.2).

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 15–60 ml/min), systeeminen puhdistuma ja jakautumistilavuus ovat pienentyneet ondansetronin i.v.-annon jälkeen, mikä johtaa lievään, mutta ei kuitenkaan kliinisesti merkittävään eliminaation puoliintumisaajan pidentymiseen (5,4 tuntia). Tutkimus vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka tarvitsivat säännöllistä hemodialyysihoitoa (tutkittu dialyysien välillä) osoitti, että ondansetronin farmakokinetiikka ei ollut oleellisesti muuttunut laskimonsisäisen annon jälkeen.

### *Maksan vajaatoiminta*

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ondansetronin systeeminen puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja eliminaation puoliintumisaika pidentynyt (15–32 tuntia).

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kloonatuilla ihmisen sydänsolujen ionikanavilla tehdyssä tutkimuksessa osoitettiin, että ondansetroni voi kliinisesti oleellisina pitoisuuksina vaikuttaa sydämen repolarisaatioon salpaamalla hERG-kaliumkanavia.

Terveillä vapaaehtoisilla ihmisillä tehdyssä kattavassa QT-tutkimuksessa on havaittu annosriippuvaista QT-ajan pidentymistä (ks. kohta 5.1 Farmakodynaamiset ominaisuudet, QT-ajan pidentyminen).

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei todettu haitallisia vaikutuksia sikiöön, kun ondansetronia annettiin organogeneesin aikana annoksina, jotka olivat kehon pinta-alan perusteella noin 6-kertaisia (rotille) ja 24-kertaisia (kaniineille) verrattuna ihmiselle suositeltuun suun kautta otettavaan suurimpaan annokseen 24 mg/vrk.

Alkion ja sikiön kehitystä koskevissa rotilla ja kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa tiineille eläimille annettiin organogeneesin aikana suun kautta annoksia annostasoon 15 mg/kg/vrk (rotille) ja 30 mg/kg/vrk (kaniineille) saakka. Kaniineilla havaittua emon painonnousun vähäistä heikkenemistä lukuun ottamatta ondansetronista ei aiheutunut merkittäviä vaikutuksia emoihin eikä jälkeläisten kehitykseen. Rottaemoille annetut annokset 15 mg/kg/vrk olivat kehon pinta-alan perusteella noin 6-kertaisia ja kaniiniemoille annetut annokset 30 mg/kg/vrk olivat kehon pinta-alan perusteella noin 24-kertaisia verrattuna ihmiselle suositeltuun suun kautta otettavaan suurimpaan annokseen 24 mg/vrk.

Pre- ja postnataalista kehitystoksisuutta koskeneessa tutkimuksessa tiineet rotat saivat suun kautta ondansetronia annoksiin 15 mg/kg/vrk saakka tiineyspäivästä 17 poikasten syntymänjälkeiseen päivään 21 saakka. Tiineillä rotilla ei emon painonnousun vähäistä heikkenemistä lukuun ottamatta havaittu vaikutuksia eikä vaikutuksia havaittu niiden jälkeläisten pre- ja postnataaliseen kehitykseen, mukaan lukien paritelleen F1-sukupolven lisääntymiseen. Rottaemoille annetut annokset 15 mg/kg/vrk olivat kehon pinta-alan perusteella noin 6-kertaisia verrattuna ihmiselle suositeltuun suun kautta otettavaan suurimpaan annokseen 24 mg/vrk.

Ondansetroni ja sen metaboliitit kertyvät rottien maitoon suhteessa maito/plasma = 5,2:1.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Natriumsitraatti  
Sitruunahappomonohydraatti  
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)  
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ondansetron Fresenius Kabi -infuusionesteen voi sekoittaa vain kohdassa 6.6 suositeltuihin infuusionesteisiin.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamaton pakkaus:

3 vuotta

Avattu pakkaus:

Pakkauksen avaamisen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä pullot ulkopakkauksissa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

LDPE-pullot, jotka on suljettu korkilla. Korkissa on kumilevy, jonka läpi neula voidaan työntää.

Yksi pullo sisältää:

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

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

Pakkauskoot:

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

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet lisäysten jälkeen

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Liuos on ennen käyttöä tarkistettava silmämääräisesti. Vain kirkkaat, värittömät liuokset, joissa ei käytännössä ole hiukkasia, tulee käyttää.

*Yhteensopivuus muiden lääkkeiden kanssa:* Seuraavia lääkkeitä voidaan antaa samanaikaisesti Ondansetron Fresenius Kabi -valmisteen kanssa ondansetronin antolaitteen kolmitiehanan kautta. Yhteensopivuudeksi on yleisesti osoitettu enintään 1 tunti, ja samanaikaisesti annettavien lääkkeiden valmistajien antamat suositukset on otettava huomioon.

*Sisplatiini:* Pitoisuuksina ad 0,48 mg/ml (esim. 240 mg 500 ml:ssa).

*5-fluorourasiili:* Pitoisuuksina ad 0,8 mg/ml (400 mg 500 ml:ssa) nopeudella, joka on vähintään 20 ml/h (500 ml/24 h). Suuremmat 5-fluorourasiilipitoisuudet saattavat aiheuttaa ondansetronin saostumista.

5-fluorourasiili-infuusio voi sisältää ad 0,045 % w/v magnesiumkloridia muiden yhteensopiviksi osoitettujen apuaineiden lisäksi.

*Karboplatiini:* Pitoisuuksina ad 10 mg/ml (esim. 1000 mg 100 ml:ssa).

*Etoposidi:* Pitoisuuksina ad 0,25 mg/ml (esim. 250 mg 1 litrassa).

*Keftatsidiimi:* Yhteensopivuus osoitettu saatettaessa 2000 mg käyttökuntoon 20 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta (100 mg/ml) ja saatettaessa 2000 mg käyttökuntoon 10 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä (200 mg/ml).

*Syklofosfamidi:* Yhteensopivuus osoitettu saatettaessa 1000 mg käyttökuntoon 50 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta (20 mg/ml).

*Doksorubiini:* Pitoisuuksina ad 2 mg/ml (esim. 100 mg 50 ml:ssa).

*Deksametasoni:* Yhteensopivuus ondansetronin ja pitoisuuksina ad 4 mg/ml annetun deksametasoninatriumfosfaatin välillä on osoitettu, mikä tukee näiden lääkkeiden antamista saman antolaitteen kautta.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB  
751 74 Uppsala  
Ruotsi

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml infuusioneste, liuos: 38714

Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml infuusioneste, liuos: 38715

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

23.11.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml infusionsvätska, lösning  
Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml infusionsvätska, lösning  
1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,08 mg ondansetron (som hydrokloriddihydrat).  
1 flaska med 50 ml innehåller 4 mg ondansetron.  
1 flaska med 100 ml innehåller 8 mg ondansetron.

Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml infusionsvätska, lösning  
1 ml infusionsvätska, lösning innehåller 0,16 mg ondansetron (som hydrokloriddihydrat).  
1 flaska med 50 ml innehåller 8 mg ondansetron.

#### Hjälpämne med känd effekt

1 ml lösning innehåller 3,57 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning, praktiskt taget fri från partiklar.

pH: 3,3–4,0

Osmolalitet: 270–330 mosmol/kg

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### *Vuxna:*

Ondansetron Fresenius Kabi är indicerat för behandling av illamående och kräkningar inducerat av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling.

Ondansetron Fresenius Kabi är även indicerat som profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

##### *Pediatrisk population:*

Ondansetron Fresenius Kabi är indicerat för behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi (CINV) för barn som är 6 månader och äldre, samt för profylax och behandling av PONV hos barn som är 1 månad och äldre.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

För intravenös infusion.

## Dosering

### **Illamående och kräkningar inducerat av kemoterapi och strålbehandling**

#### *Vuxna*

Den emetogena potentialen av cancerbehandlingen beror på dosen samt vilken kombination av kemoterapi och vilket strålbehandlingsschema som används. Administreringsväg och dosen av Ondansetron Fresenius Kabi bör vara flexibla i intervallet 8–32 mg per dag och vald enligt nedan.

#### Emetogen kemoterapi och strålbehandling

Ondansetron kan administreras intravenöst eller oralt till patienter som erhåller emetogen kemoterapi eller strålbehandling.

Den rekommenderade dosen av ondansetron är 8 mg administrerat som intravenös infusion under 15 minuter omedelbart före behandling.

Oral eller rektal behandling rekommenderas för att undvika fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna.

För oral eller rektal administrering av ondansetron se produktresumé för ondansetron tabletter respektive suppositorier.

#### Högemetogen kemoterapi t.ex. hög dos av cisplatin

Ondansetron Fresenius Kabi kan ges som en singelinfusion på 8 mg givet intravenöst under 15 minuter omedelbart före kemoterapi. Doser högre än 8 mg och upp till maximalt 16 mg ondansetron ska infunderas under minst 15 minuter. En engångsdos på mer än 16 mg får inte ges på grund av ökad risk för dosberoende QT-förlängning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Vid högemetogen kemoterapi kan en dos på 8 mg ges som intravenös infusion under 15 minuter omedelbart före kemoterapi, följt av två ytterligare intravenösa doser på 8 mg med 4 timmars mellanrum eller en kontinuerlig infusion i hastigheten 1 mg/timme i upp till 24 timmar.

Vid högemetogen kemoterapi kan effekten av Ondansetron Fresenius Kabi förstärkas genom tillägg av 20 mg dexametasonnatriumfosfat som intravenös engångsdos omedelbart före kemoterapin.

Oral eller rektal behandling rekommenderas för att skydda mot fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna.

För oral eller rektal administrering av ondansetron se produktresumé för ondansetron tabletter respektive suppositorier.

#### *Pediatrik population*

CINV hos barn 6 månader och äldre samt ungdomar:

Dosering för CINV kan räknas ut baserat på kroppsyta (body surface area, BSA) eller vikt – se nedan. I kliniska studier på barn gavs ondansetron som intravenös infusion utspädd i 25–50 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska under minst 15 minuter. Eftersom detta läkemedel är en redan utspädd lösning av ondansetron, färdig att använda, behövs ingen ytterligare spädning.

Viktbaserad dosering ger högre daglig total dos än BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi ska ges som intravenös infusion under minst 15 minuter.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier på barn av ondansetron för profylax av kemoterapiinducerad fördröjt eller förlängt illamående och kräkningar.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier avseende användning av ondansetron för behandling av illamående och kräkningar i samband med strålbehandling hos barn.

BSA-baserad dosering:

Ondansetron Fresenius Kabi ska ges som en intravenös engångsdos om 5 mg/m<sup>2</sup> omedelbart före kemoterapi. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

Oral dosering kan starta 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar. Se tabell 1 nedan.  
Den totala dosen under 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 1: BSA-baserad dosering vid kemoterapiinducerat illamående och kräkningar - barn  $\geq$  6 månader och ungdomar<sup>a</sup>

BSA	Dag 1 <sup>b, c</sup>	Dag 2-6 <sup>c</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg sirap efter 12 timmar	2 mg sirap var 12:e timme
$\geq$ 0,6 m <sup>2</sup> till $\leq$ 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 4 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	4 mg sirap eller tablett var 12:e timme
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> eller 8 mg i.v plus 8 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	8 mg sirap eller tablett var 12:e timme

a Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.

b Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

c Den totala dosen under 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

#### Kroppsviktbaserad dosering:

Viktbaserad dosering ger högre total dygnsdos jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi ska ges som en intravenös engångsdos om 0,15 mg/kg omedelbart före kemoterapi. Den intravenösa engångsdosen får inte överstiga 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges i 4-timmars intervall. Den totala dosen under 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Oral dosering kan starta 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar. Se tabell 2 nedan.

Tabell 2: Kroppsviktbaserad dosering vid kemoterapiinducerat illamående och kräkningar - barn  $\geq$  6 månader och ungdomar<sup>a</sup>

Kroppsvikt	Dag 1 <sup>b, c</sup>	Dag 2-6 <sup>c</sup>
$\leq$ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v var 4:e timme	2 mg sirap var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v var 4:e timme	4 mg sirap eller tablett var 12:e timme

a Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.

b Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

c Den totala dosen under 24 timmar (given som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

#### Äldre:

Samtliga intravenösa doser ska ges som infusion under minst 15 minuter.

För patienter mellan 65 och 74 års ålder kan doseringen för vuxna följas.

För patienter 75 år och äldre ska den initiala intravenösa dosen Ondansetron Fresenius Kabi inte överstiga 8 mg.

Den initiala dosen på 8 mg kan följas av två ytterligare intravenösa doser på 8 mg givna med minst 4 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

#### Särskilda patientgrupper

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen justering av dygnsdos, doseringsintervall eller administreringsväg krävs.

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Clearance av ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Hos dessa patienter ska en total daglig dos på 8 mg inte överskridas.

##### *Patienter med nedsatt spartein-/debrisokinmetabolism*

Eliminationshalveringstiden för ondansetron är oförändrad hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen erhålls ingen skillnad beträffande grad av exponering

av läkemedlet vid upprepad dosering jämfört med normalpopulationen. Ingen justering av dygnsdos eller doseringsintervall krävs.

### **Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)**

*Vuxna:*

*Förebyggande av PONV*

För att förebygga postoperativt illamående och kräkningar är den rekommenderade dosen Ondansetron Fresenius Kabi en engångsdos på 4 mg som administreras vid inducering av anestesi.

*Behandling av PONV*

För behandling av PONV rekommenderas en engångsdos på 4 mg.

*Pediatrik population:*

Postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern  $\geq 1$  månad och ungdomar

*För att förebygga PONV* hos pediatrika patienter som har genomgått kirurgi under allmän anestesi kan en engångsdos Ondansetron Fresenius Kabi administreras i dosen 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, under eller efter inducering av anestesi.

*För behandling av PONV* efter kirurgi hos pediatrika patienter som har genomgått kirurgi under allmän anestesi kan en engångsdos Ondansetron Fresenius Kabi administreras i dosen 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

Det finns inga data angående användning av ondansetron som behandling av postoperativt illamående till barn under 2 år.

*Äldre:*

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Ondansetron Fresenius Kabi som profylax och vid behandling av PONV till äldre, men hos patienter över 65 år som erhåller kemoterapi tolereras ondansetron väl.

### **Särskilda patientgrupper**

*Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen justering av dygnsdos, doseringsintervall eller administreringsväg krävs.

*Patienter med nedsatt leverfunktion*

Clearance av ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Hos dessa patienter ska en total daglig dos på 8 mg (oralt eller parenteralt) inte överskridas.

*Patienter med nedsatt spartein-/debrisokinmetabolism*

Eliminationshalveringstiden för ondansetron är oförändrad hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisoquin. Följaktligen erhålls ingen skillnad beträffande grad av exponering av läkemedlet vid upprepad dosering jämfört med normalpopulationen. Ingen justering av dygnsdos eller doseringsintervall krävs.

### **Administreringssätt**

Intravenös användning.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av apomorfin (se avsnitt 4.5).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som tidigare reagerat mot selektiva 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonister.

Respiratoriska reaktioner ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma dem som förstadier till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt (se avsnitt 5.1). Dessutom har fall av torsades de pointes rapporterats efter marknadsintroduktion hos patienter som använder ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör administreras med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla ett förlängt QTc, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, kongestiv hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som kan orsaka QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Fall av myokardis kemi har rapporterats hos patienter som behandlats med ondansetron. Hos vissa patienter, särskilt vid intravenös administrering, uppträdde symtom omedelbart efter administrering av ondansetron. Patienterna bör uppmärksammas på tecken och symtom på myokardis kemi.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetronadministrering.

Efter marknadsintroduktion har det förekommit rapporter om beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad rekommenderas att patienten observeras.

Eftersom ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen, bör patienter med tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering.

Hos patienter som genomgått adenotonsillär kirurgi kan profylax för illamående och kräkningar med ondansetron maskera en dold blödning. Därför bör dessa patienter noga följas upp efter behandling med ondansetron.

##### Natrium

Detta läkemedel innehåller 357 mg natrium per 100 ml flaska, motsvarande 17,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 178,5 mg natrium per 50 ml flaska, motsvarande 8,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

##### *Pediatrik population:*

Pediatrika patienter som får ondansetron tillsammans med hepatotoxiska kemoterapeutiska medel bör övervakas noga för nedsatt leverfunktion.

##### CINV

Vid beräkning av dosen baserad på mg/kg och administrering av tre doser med 4 timmars intervall, kommer den totala dagliga dosen vara högre än om en enda dos på 5 mg/m<sup>2</sup> följs av en oral dos ges. Någon jämförelse av effekten mellan dessa två olika doseringssätt har inte utförts i kliniska prövningar. En jämförelse mellan studier indikerar liknande effekt för båda doseringssätt (se avsnitt 5.1).

#### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga bevis som tyder på att ondansetron skulle inducera eller inhibera metabolismen av andra läkemedel som ofta administreras tillsammans med ondansetron. Specifika studier har visat att det inte förekommer interaktioner när ondansetron administreras tillsammans med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 enzymer: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Eftersom ondansetron kan metaboliseras av flera olika enzymer kan inhibition eller reducerad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetiskt betingad CYP2D6-brist) vanligtvis kompenseras av andra enzymer och därför förväntas liten eller ingen signifikant förändring av totalt clearance av ondansetron eller dosbehov.

Försiktighet bör iaktas när ondansetron administreras med läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4).

Användning av ondansetron med QT-förlängande läkemedel kan resultera i ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner såsom doxorubicin, daunorubicin eller trastuzumab), antibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika (t.ex. ketokonazol), antiarytmika (t.ex. amiodaron) och betablockerare (t.ex. atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmier. (Se avsnitt 4.4).

Efter marknadsintroduktion har det förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inkluderande SSRI- och SNRI-läkemedel). (Se avsnitt 4.4)

### ***Apomorfin***

Baserat på rapporter om kraftig hypotoni och medvetslöshet när ondansetron administrerades med apomorfinhydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

### ***Fenytoin, karbamazepin och rifampicin***

Hos patienter som behandlas med potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oralt clearance av ondansetron samt minskade koncentrationen av ondansetron i blodet.

### ***Tramadol***

Data från mindre studier indikerar att ondansetron kan reducera den analgetiska effekten av tramadol.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga att använda preventivmedel.

### Graviditet

Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka orofaciala missbildningar vid administrering under graviditetens första trimester.

I en kohortstudie omfattande 1,8 miljoner graviditeter förknippades användning av ondansetron under den första trimestern med en ökad risk för läpp- och/eller gomspalt (3 ytterligare fall per 10 000 behandlade kvinnor; justerad relativ risk, 1,24 (95 % CI 1,03–1,48)).

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet.

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

### Amning

Studier visar att ondansetron passerar till modersmjölk hos diande djur. Det rekommenderas därför att mödrar som erhåller ondansetron inte ammar.

### Fertilitet

Det finns ingen information om effekterna av ondansetron på fertiliteten hos människa.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ondansetron har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I psykomotoriska tester försämrar inte ondansetron prestanda eller orsakar sedering. Inga skadliga effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till farmakologin hos ondansetron.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningarna är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar. Incidensen för placebo togs i beaktande. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontana uppgifter efter marknadsintroduktion.

Följande frekvenser är en uppskattning vid användning av rekommenderade standarddoser av ondansetron enligt indikation och formulering. Biverkningsprofilen hos barn och ungdomar var jämförbar med den hos vuxna.

<u>Mycket vanliga</u> $\geq 1/10$	<u>Vanliga</u> $\geq 1/100$ , $< 1/10$	<u>Mindre vanliga</u> $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$	<u>Sällsynta</u> $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$	<u>Mycket sällsynta</u> $< 1/10\ 000$	<u>Ingen känd frekvens</u>
<b>Immunsystemet</b>					
			Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi <sup>1</sup>		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>					
Huvudvärk		Kramper, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi) <sup>2</sup>	Yrsel vid snabb intravenös administrering		
<b>Ögon</b>					
			Övergående synstörningar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid intravenös administrering	Övergående blindhet huvudsakligen vid intravenös administrering <sup>3</sup>	
<b>Hjärtat</b>					
		Arytmi, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, bradykardi	QTc-förlängning (inklusive torsades de pointes)		Myokardisch emi (se avsnitt 4.4)
<b>Blodkärl</b>					
	Känsla av värme eller rodnad	Hypotoni			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>					
		Hicka			
<b>Magtarmkanalen</b>					

<u>Mycket vanliga</u> ≥ 1/10	<u>Vanliga</u> ≥ 1/100, < 1/10	<u>Mindre vanliga</u> ≥ 1/1 000, < 1/100	<u>Sällsynta</u> ≥ 1/10 000, < 1/1 000	<u>Mycket sällsynta</u> < 1/10 000	<u>Ingen känd frekvens</u>
	Förstoppning				
<b>Lever och gallvägar</b>					
		Asymtomatisk förhöjning av leverfunktionstest <sup>4</sup>			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>					
				Toxiska hudutslag (inklusive toxisk epidermal nekrolys)	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>					
	Lokala reaktioner vid i.v.injektionsstället särskilt vid upprepad administrering				

1. Anafylaxi kan vara livshotande. Överkänslighetsreaktioner har också observerats hos patienter som har visat dessa symtom med andra selektiva 5HT<sub>3</sub>-antagonister.
2. Observerats utan definitiva tecken på bestående kliniska följdtilstånd.
3. Majoriteten av rapporterade fall av blindhet gick över inom 20 minuter. De flesta hade fått kemoterapeutiska medel, inklusive cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.
4. Dessa händelser observerades vanligen hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

#### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Överdoser**

##### **Symtom och tecken**

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med ondansetron. I majoriteten av fallen var symtomen liknande dem som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderade doser (se avsnitt 4.8). Symtom som har rapporterats är synstörningar, kraftig förstoppning, hypotoni samt en vasovagal episod med övergående AV-block av grad II.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG-övervakning rekommenderas i händelse av överdosering.

## **Pediatrik population**

Pediatrika fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats efter oavsiktliga orala överdoseringar av ondansetron (överstigande uppskattat intag på 4 mg/kg) hos spädbarn och barn mellan 12 månader och 2 år.

## **Behandling**

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron, därför ska symptomatisk och understödjande behandling ges vid behov i fall av misstänkt överdosering.

Användningen av ipecacuanha (kräkrot) för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte, eftersom patienter sannolikt inte skulle svara på grund av ondansetrons antiemetiska effekt.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin (5HT<sub>3</sub>)-receptorantagonister.  
ATC-kod: A04AA01

#### Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent, mycket selektiv 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist. Den exakta verkningsmekanismen för den antiemetiska effekten är inte känd. Kemoterapeutiska medel och strålbehandling kan orsaka frisättning av 5-HT i tunntarmen, vilket sätter igång en kräkreflex genom aktivering av vagala afferenta nerver via 5HT<sub>3</sub>-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktivering av vagala afferenta nerver kan också orsaka frisättning av 5-HT i area postrema belägen på botten av den fjärde hjärnventrikeln vilket kan framkalla illamående genom en central mekanism. Effekten av ondansetron för behandling av illamående och kräkningar på grund av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling beror antagligen på den antagonistiska effekten på 5HT<sub>3</sub>-receptorer på neuron belägna både i det perifera och centrala nervsystemet.

Verkningsmekanismen vid postoperativt illamående och kräkningar är inte känd men kan vara liknande den vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.

Ondansetron förändrar inte koncentrationen av prolaktin i plasma.

Ondansetrons roll vid användning mot opiatinducerat illamående har ännu inte fastställts.

#### QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossover-studie med aktiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska vuxna män och kvinnor. I studien administrerades ondansetron i doser om 8 mg och 32 mg som intravenös infusion under 15 minuter. Vid den högsta testade dosen på 32 mg, var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 19,6 (21,5) millisekunder. Vid den lägsta testade dosen på 8 mg var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) millisekunder. I studien registrerades inga QTcF-mätningar större än 480 millisekunder och ingen QTcF-förlängning var större än 60 millisekunder. Inga signifikanta förändringar sågs i uppmätt EKG-PR- eller QRS-intervall.

## **Pediatrik population**

### CINV

Effekten av ondansetron vid kontroll av emes och illamående som orsakas av kemoterapi för behandling av cancer bedömdes i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar kemoterapi gavs fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt efter 8–12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt efter 8–12 timmar. Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig kontroll av emes på värsta dagen av kemoterapi var 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt). Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap

två gånger dagligen i 3 dagar. Det fanns ingen skillnad i den totala förekomsten eller typ av biverkningar mellan de två behandlingsgrupperna.

En dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldern 1 till 17 år visade fullständig kontroll av emes på värsta dagen av kemoterapi hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m<sup>2</sup> tillsammans med 2 till 4 mg dexametason oralt
- 71 % av patienterna när ondansetron gavs som sirap i en dos av 8 mg tillsammans med 2 till 4 mg dexametason oralt på dagarna med kemoterapi.

Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 2 dagar. Det fanns ingen skillnad i den totala förekomsten eller typ av biverkningar mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron på 75 barn i åldern 6 till 48 månader undersöktes i en öppen, icke-jämförande, enarmad studie (S3A40320). Alla barn fick tre 0,15 mg/kg doser av intravenöst ondansetron, administrerat 30 minuter före början av kemoterapi och sedan vid fyra och åtta timmar efter den första dosen. Fullständig kontroll av emes uppnåddes hos 56 % av patienterna.

En annan öppen, icke-jämförande, enarmad studie (S3A239) undersökte effekten av en intravenös dos på 0,15 mg/kg ondansetron följt av två perorala ondansetron-doser om 4 mg för barn i åldern < 12 år och 8 mg för barn ≥ 12 år (totalt antal barn n=28). Fullständig kontroll av emes uppnåddes hos 42 % av patienterna.

## PONV

Effekten av en engångsdos ondansetron som profylax vid postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 670 barn i åldern 1 till 24 månader (ålder efter konception ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att genomgå elektiv kirurgi under narkos och hade en ASA-status ≤ III. En engångsdos ondansetron 0,1 mg/kg administrerades inom fem minuter efter induktion av anestesi. Andelen patienter som kräktes minst en gång under 24-timmar mätperiod (ITT) var större för patienter som fick placebo än de som fick ondansetron (28 % vs 11 %, p <0,0001).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har utförts på 1469 manliga och kvinnliga patienter (2 till 12 år) som fick allmän narkos. Patienterna randomiserades till antingen engångsdoser av intravenöst ondansetron (0,1 mg/kg för barn som vägde 40 kg eller mindre, 4 mg för barn som vägde mer än 40 kg, antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet gavs under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter anestesiinduktion. Ondansetron var signifikant mer effektiv än placebo i att förhindra illamående och kräkningar. Resultaten av dessa studier sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3 Profylax och behandling av PONV hos pediatrika patienter - Behandlingssvar under 24 timmar

Studie	Endpoint	Ondansetron %	Placebo %	p-värde
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	inget illamående	64	51	0,004
S3GT11	ingen emes	60	47	0,004

CR = inga episoder av kräkningar, ingen akut insatt medicinering och ingen som lämnade studien

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade vid upprepad dosering.

Någon direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte visats.

### Absorption

En intravenös infusion av 4 mg ondansetron givet under 5 minuter resulterar i en maximal plasmakoncentration på ca 65 ng/ml.

### Distribution

Fördelningen av ondansetron efter oral, intramuskulär (i.m.) och intravenös (i.v.) administrering är likartad med en distributionsvolym vid steady state på ca 140 liter. Den systemiska exponeringen vid i.m. och i.v. administrering av ondansetron är likvärdig.

Ondansetron har ingen hög proteinbindningsgrad (70–76 %).

### Metabolism

Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst genom hepatisk metabolism via flera olika enzym. Frånvaro av enzymet CYP2D6 (debrisokinpolymorfism) har ingen betydelse för farmakokinetiken av ondansetron.

### Eliminering

Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad via urinen. Den terminala halveringstiden är ca 3 timmar.

### Särskilda patientpopulationer

#### *Könsskillnader*

Fördelningen av ondansetron skilde sig mellan könen. Kvinnor hade snabbare och högre grad av absorption efter en oral dosering samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (viktjusterat).

#### *Barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år)*

Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 4 månader (n = 19) som genomgick kirurgi, var viktnormaliserad clearance ungefär 30 % långsammare än hos patienter mellan 5 och 24 månader (n = 22), men jämförbar med patienter i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden i patientpopulationen 1 till 4 månader rapporterades vara i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter som var 5–24 månader och 3–12 år gamla. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar i 1–4 månaders patientpopulationen kan delvis förklaras av den högre andelen vatten i kroppen hos nyfödda och spädbarn samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel såsom ondansetron.

Hos barn i åldern 3 till 12 år som genomgick elektiv kirurgi med allmän narkos, var de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron reducerade i jämförelse med värden för vuxna patienter. Båda parametrarna ökade på ett linjärt sätt med vikt och vid 12 års ålder närmade sig värdena de för yngre vuxna. När clearance och distributionsvolym normaliserades med kroppsvikten var värdena för dessa parametrar likartade mellan de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektivt för att normalisera systemisk exponering hos pediatrika patienter.

En populationsfarmakokinetisk analys utfördes på 428 patienter (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys var systemisk exponering (AUC) av ondansetron efter oral eller intravenös behandling hos barn och ungdomar jämförbart med vuxna, med undantag för spädbarn i åldern 1 till 4 månader. Distributionsvolym var relaterat till ålder och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt men inte ålder med undantag för spädbarn i åldern 1–4 månader. Det är svårt att avgöra om det fanns en ytterligare minskning av clearance relaterat till ålder hos spädbarn från 1 till 4 månader eller om det bara var normala variationer på grund av det låga antalet patienter som studerats i denna åldersgrupp. Eftersom patienter yngre än 6 månaders ålder bara kommer få en enda dos i PONV är minskat clearance sannolikt inte kliniskt relevant.

#### *Äldre*

Tidiga fas I-studier på friska frivilliga äldre visade en liten åldersrelaterad minskning av clearance och ökning av halveringstiden för ondansetron. Stora individuella skillnader resulterade dock i en påtaglig överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 års ålder) och äldre (≥ 65 års ålder) individer och inga

generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska studier på CINV som stödjer en annan dosering för äldre. Senare plasmakoncentrationsmodeller och dos-responsmodeller för ondansetron förutspår en större effekt på QTcF för patienter  $\geq 75$  års ålder jämfört med unga vuxna. Information om specifik intravenös dosering för patienter över 65 års ålder och över 75 års ålder finns (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–60 ml/min) hade reducerad systemisk clearance och distributionsvolym efter i.v. administrering av ondansetron, vilket resulterade i en liten, men ej kliniskt signifikant, ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med gravt nedsatt njurfunktion som regelbundet fick hemodialys (studien utfördes mellan dialystillfällena) visade att farmakokinetiken av ondansetron i princip var oförändrad efter intravenös administrering.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion var systemisk clearance av ondansetron markant reducerad och eliminationshalveringstiden förlängd (15–32 timmar).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

En studie på klonade humana kardiella jonkanaler visar att ondansetron har förmåga att påverka hjärtats repolarisation genom blockad av hERG-kaliumkanaler vid kliniskt relevanta koncentrationer. Dosberoende QT-förlängning has observerats i en grundlig QT-studie hos frivilliga försökspersoner (se avsnitt 5.1 Farmakodynamiska egenskaper – QT-förlängning).

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kaniner visade ingen indikation på skadlig effekt på fostret när ondansetron administrerades under organogenesen i doser om ungefär 6 gånger respektive 24 gånger den maximala rekommenderade humana perorala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytan.

I embryofetala utvecklingsstudier på råttor och kaniner fick dräktiga djur orala doser av ondansetron upp till 15 mg/kg/dag respektive 30 mg/kg/dag, under organogenesperioden. Med undantag av en liten minskning av kroppsviktsökningen hos kaninhonorna, fanns inga signifikanta effekter av ondansetron på de dräktiga djuren eller utvecklingen av deras avkomma. Vid doser på 15 mg/kg/dag hos råttor och 30 mg/kg/dag hos kaniner, var honornas dos ungefär 6 respektive 24 gånger den maximala rekommenderade humana perorala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytan.

I en pre- och postnatal utvecklingstoxikologisk studie fick dräktiga råttor orala doser av ondansetron upp till 15 mg/kg/dag från dag 17 av dräktigheten till dag 21 efter kull. Med undantag av en liten minskning av kroppsviktsökningen hos honorna, fanns inga signifikanta effekter av ondansetron på de dräktiga råttorna och den pre- och postnatala utvecklingen av deras avkomma, inklusive reproduktiv förmåga hos den parade F1-generationen. Vid doser på 15 mg/kg/dag hos råttor var honornas dos ungefär 6 gånger den maximala rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytan.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölken hos råttor; mjölk/plasma-kvoten var 5,2:1.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Natriumklorid

Natriumcitrat

Citronsyramonohydrat

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ondansetron Fresenius Kabi bör endast blandas med de infusionslösningar som nämns i avsnitt 6.6.

## 6.3 Hållbarhet

### Oöppnad

3 år

### Efter första öppnande:

Efter första öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara flaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

LDPE-flaskor förslutna med ett lock med en gummiskiva vilken möjliggör införande av nålen.

1 flaska innehåller:

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

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

Förpackningsstorlekar:

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Lösningen ska visuellt inspekteras före användning. Endast lösning som är klar, färglös och praktiskt taget fri från partiklar ska användas.

*Kompatibilitet med andra läkemedel:* Följande läkemedel kan administreras samtidigt med Ondansetron Fresenius Kabi via Y-porten på infusionssetet med ondansetron. Generellt har kompatibilitet visats i upp till 1 timme. Dock behöver rekommendationer från tillverkarna av läkemedlen som ska administreras samtidigt tas i beaktande.

*Cisplatin:* Koncentrationer upp till 0,48 mg/ml (t.ex. 240 mg i 500 ml).

*5-fluorouracil:* Koncentrationer upp till 0,8 mg/ml (400 mg i 500 ml) administrerat i en hastighet av minst 20 ml per timme (500 ml per 24 timmar). Högre koncentrationer av 5-fluorouracil kan orsaka utfällningar av ondansetron. Infusionen med 5-fluorouracil kan innehålla upp till 0,045 % w/v magnesiumklorid utöver andra hjälpämnen som visats kompatibla.

*Karboplatin:* Koncentrationer upp till 10 mg/ml (t.ex. 1000 mg i 100 ml).

*Etoposid:* Koncentrationer upp till 0,25 mg/ml (t.ex. 250 mg in 1 liter).

*Ceftazidim*: Kompatibilitet har visats för 2000 mg rekonstituerad med 20 ml natriumklorid 9 mg/ml (100 mg/ml) och 2000 mg rekonstituerad med 10 ml vatten för injektionsvätskor (200 mg/ml).

*Cyklofosfamid*: Kompatibilitet har visats för 1000 mg rekonstituerad med 50 ml natriumklorid 9 mg/ml (20 mg/ml).

*Doxorubicin*: Koncentrationer upp till 2 mg/ml (t.ex. 100 mg i 50 ml)

*Dexametason*: Kompatibilitet mellan dexametasonnatriumfosfat i koncentrationer upp till 4 mg/ml och ondansetron har demonstrerats vilket stödjer administrering av dessa läkemedel genom samma infusionsset.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Fresenius Kabi AB  
751 74 Uppsala  
Sverige

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Ondansetron Fresenius Kabi 0,08 mg/ml infusionsvätska, lösning: 38714  
Ondansetron Fresenius Kabi 0,16 mg/ml infusionsvätska, lösning: 38715

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

23.11.2023