FASS

Ondansetron B. Braun

B. Braun

Injektionsvätska, lösning 2 mg/ml

(klar, färglös)

Medel för behandling av illamående och kräkningar utlösta av kemoterapi, strålbehandling eller i samband med operation.

Aktiv substans:

Ondansetron

ATC-kod:

A04AA01

Läkemedel från B. Braun omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-04-20.

Indikationer

Vuxna

- Prevention och behandling av illamående och kräkningar orsakade av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling (CINV/RINV).
- Prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrisk population

- Behandling av illamående och kräkningar till följd av kemoterapi (CINV) hos barn ≥ 6 månader.
- Prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV) hos barn ≥ 1 månad.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ondansetron eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Ondansetron finns att få för oral, parenteral och rektal användning för att möjliggöra flexibilitet avseende administreringsrutt och dosering. Denna produkt är dock avsedd endast för intravenös eller intramuskulär användning.

Dosering

Illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi eller strålbehandling

Den emetogena potentialen av cancerbehandlingen varierar beroende på dosering och kombinationer av kemoterapeutika och strålbehandling. Valet av dosregim ska bestämmas utifrån hur pass kraftig behandlingens emetogena effekt är.

Vuxna

Dosintervallet för ondansetron injektionsvätska, lösning är 8–32 mg per dag och lämplig dos väljs enligt anvisningarna nedan.

- **Emetogen kemoterapi och strålbehandling**

Den rekommenderade intravenösa eller intramuskulära dosen av ondansetron är 8 mg som en långsam injektion under minst 30 sekunder eller som kortvarig infusion under 15 minuter, omedelbart före behandling.

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

- **Högemetogen kemoterapi**

Ondansetron har visat sig vara lika effektivt i alla följande intravenösa eller intramuskulära doseringsregimer under kemoterapins första 24 timmar:

- Ondansetron kan ges som en engångsdos på 8 mg som långsam intravenös eller intramuskulär injektion omedelbart före kemoterapi
- Doser på över 8 mg och upp till 16 mg ondansetron kan endast spädas i 50–100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller annan kompatibel infusionsvätska (se kompatibilitet med andra infusionsvätskor under avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring) och infunderas under minst 15 minuter. En singeldos på mer än 16 mg får inte ges på grund av ökad risk för dosberoende QT -förlängning (se avsnitt Varningar och försiktighet, Biverkningar och Farmakodynamik).
- För behandling vid högemetogen kemoterapi kan en dos på 8 mg ondansetron administreras som långsam intravenös injektion under minst 30 sekunder eller som intramuskulär injektion eller som kortvarig intravenös infusion under 15 minuter omedelbart före kemoterapi, följt av ytterligare två intravenösa eller intramuskulära doser på 8 mg med minst fyra timmars mellanrum.

Effekten av ondansetron vid högemetogen kemoterapi kan förstärkas genom en kompletterande intravenös engångsdos av 20 mg dexametasonnatriumfosfat före kemoterapin.

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

Pediatrisk population

CINV hos barn ≥ 6 månader och ungdomar:
Dosen för CINV kan räknas baserat på kroppsytan (BSA) eller vikten – se nedan. I kliniska studier på barn administrerades ondansetron som intravenös infusion efter spädning i 25–50 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring) och infunderades under minst 15 minuter. Viktbaserad dosering resulterar i större totala dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytan (avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).
Ondansetron-injektionen ska spädas med 5 % glukos eller 0,9 % natriumklorid eller andra lämpliga infusionsvätskor (se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring) och ges som intravenös infusion under minst 15 minuter.
Det saknas data från kontrollerade kliniska studier över användningen av ondansetron vid förebyggande av fördröjd eller utdragen CINV hos barn. Det saknas data från kontrollerade kliniska studier över användningen av ondansetron för illamående och kräkningar till följd av strålbehandling hos barn.

Dosering baserad på kroppsyta:

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös engångsdos på 5 mg/m^2.
Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg.
Oral dosering kan inledas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (tabell 1).

Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 1: Dosering baserad på kroppsyta (BSA) vid kemoterapi - Barn ≥ 6 månader och ungdomar

Kroppsyta	**Dag 1[a,b]**	**Dag 2–6[b]**
< 0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 2 mg oral vätska efter 12 timmar	2 mg oral vätska var 12:e timme
≥ 0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 4 mg oral vätska eller tablett efter 12 timmar	4 mg oral vätska eller tablett var 12:e timme
> 1,2 m^2	5 mg/m^2 i.v. eller 8 mg i.v. plus 8 mg oral vätska eller tablett efter 12 timmar	8 mg oral vätska eller tablett var 12:e timme
a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg. b Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.		

Dosering baserad på kroppsvikt:

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytan (avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).
Ondansetron ska administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos på 0,15 mg/kg.
Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg. Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.
Oral dosering kan inledas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (tabell 2).

Tabell 2: Viktbaserad dosering vid kemoterapi - Barn ≥ 6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1 [a,b]	Dag 2–6[b]
≤ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	2 mg oral vätska var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	4 mg oral vätska eller tablett var 12:e timme
a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg. b Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.		

Äldre patienter

Alla intravenösa doser ska spädas i 50–100 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring) och infunderas under minst 15 minuter.
För patienter mellan 65 och 74 års ålder kan doseringsschemat för vuxna följas.
För patienter som är 75 år eller äldre ska den initiala intravenösa dosen ondansetron inte överstiga 8 mg. Den initiala dosen om 8 mg kan följas av två ytterligare intravenösa doser om 8 mg med minst 4 timmars mellanrum (se avsnitt Farmakokinetik).

Se också ”Särskilda patientgrupper”.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Vuxna

Prevention av PONV
För prevention av PONV är den rekommenderade dosen för ondansetron en engångsdos om 4 mg som intramuskulär eller långsam intravenös injektion vid induktion av anestesi.

Behandling av befintlig PONV
För behandling av befintlig PONV rekommenderas en engångsdos på 4 mg ondansetron som långsam intravenös eller intramuskulär injektion.

Pediatrisk population: barn ≥ 1 månad och ungdomar

- **Prevention av PONV**
  För prevention av PONV hos barn vid kirurgiskt ingrepp i allmän anestesi kan en engångsdos ondansetron administreras genom långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) med en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.
- **Behandling av PONV** efter kirurgiskt ingrepp
  För behandling av PONV efter kirurgiska ingrepp hos barn med kirurgiska ingrepp i allmän anestesi kan en engångsdos ondansetron administreras genom långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) med en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

Äldre

Det finns endast begränsade data gällande användning av ondansetron för prevention och behandling av PONV hos äldre. Ondansetron tolereras dock väl av patienter över 65 år som får kemoterapi.

Se också ”Särskilda patientgrupper”.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion
Ingen justering av daglig dos, dosintervall eller administreringssätt är nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Clearance för ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion. Den totala dygnsdosen ska inte överskrida 8 mg hos dessa patienter.

Patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisokin
Eliminationens halveringstid för ondansetron förändras inte hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen kommer upprepad dosering till dessa patienter inte att ge en läkemedelsexponering som skiljer sig från den övriga populationen. Ingen justering av daglig dos eller dosintervall är därför nödvändig.

Administreringssätt
Intravenös eller intramuskulär användning.
För intravenös eller intramuskulär injektion eller för intravenös infusion efter spädning.
Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT_3-receptorantagonister.

Det är känt att ondansetron förlänger tiden för tjocktarmspassage. Därför ska patienter med tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering.

Respiratoriska händelser ska behandlas symtomatiskt, och läkaren ska vara särskilt uppmärksam på sådana händelser, då de kan förebåda överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron orsakar en dosberoende förlängning av QT-intervallet. Dessutom har det efter marknadsintroduktion rapporterats om fall av torsades de pointes hos patienter som använt ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, kongestiv hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar. Se avsnitt Interaktioner.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetron administreras.

Fall av myokardischemi 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 myokardischemi.

Rapporter efter marknadsintroduktion har beskrivit patienter med serotoninsyndrom (däribland förändrat mentalt tillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) vid 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 indicerat rekommenderas lämplig övervakning av patienten.

Hos patienter med adenotonsillär kirurgi kan ondansetron, givet för att förebygga illamående och kräkningar, maskera dold blödning. Därför ska dessa patienter övervakas noga efter administrering av ondansetron.

Pediatrisk population:
Barn som får ondansetron samtidigt med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant avseende försämrad leverfunktion.

CINV
Om dosen beräknas som mg/kg och ges vid tre tillfällen med 4-timmars intervall kommer den totala dygnsdosen bli högre än om en enkeldos på 5 mg/m^2 ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av effekten mellan de två olika sätten att dosera har inte undersökts i kliniska studier. En jämförelse mellan studier tyder på samma effekt av båda doseringsregimerna (se avsnitt Farmakodynamik).

Detta läkemedel innehåller 3,34 mg natrium per milliliter, motsvarande 0,2 % av WHOs högsta rekommenderat daglig intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

Det finns inga belägg för att ondansetron varken skulle inducera eller hämma metabolismen av andra läkemedel som ofta administreras samtidigt. Specifika studier har visat att ondansetron inte interagerar med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol (metabolism), morfin, lidokain, propofol eller tiopental.

Tramadol
Tramadol utövar sina analgetiska effekter delvis via en serotoninberoende mekanism. Eftersom ondansetron är en 5-HT_3-receptorantagonist misstänks påverkan på den analgetiska potentialen. Dessutom tyder data från mindre studier på att ondansetron kan minska den analgetiska effekten av tramadol.

Läkemedel som hämmar cytokrom P450
Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P450-enzym: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Eftersom så pass många enzym förmår metabolisera ondansetron, kompenseras vanligen enzymhämning eller minskad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetiskt betingad CYP2D6-brist) av andra enzymer. Detta resulterar därför endast i en liten eller obetydlig förändring i clearance för ondansetron eller i dosbehovet.

Inducerare av CYP3A4
Patienter som behandlats med starka inducerare av CYP3A4 (t.ex. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) uppvisade ökat oralt clearance av ondansetron med minskade koncentrationer av ondansetron i blodet som följd.

Läkemedel som orsakar förlängt QT-intervall (t.ex. antracykliner):
Användning av ondansetron tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet kan orsaka en ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner såsom doxorubicin, daunorubicin eller trastuzumab), antibiotika (såsom erytromycin eller ketokonazol), antiarytmika (såsom amiodaron) och betablockerare (såsom atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI)
Rapporter efter marknadsintroduktion har beskrivit patienter med serotoninsyndrom (däribland förändrat mentalt tillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) vid samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Apomorfin
Baserat på rapporter om allvarlig hypotoni och medvetslöshet då ondansetron gavs med apomorfinhydroklorid, är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

Graviditet

Kvinnor i fertil ålder
Kvinnor i fertil ålder bör överväga att använda preventivmedel.

Graviditet
Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka läpp och/eller gomspalt 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 mun- och 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 har visat att ondansetron passerar över i modersmjölken hos digivande djur (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Därför rekommenderas att mödrar som behandlas med ondansetron inte ska amma sina barn.

Trafik

I psykomotoriska studier påverkar inte ondansetron prestation och har ej heller sederande effekt. Inga negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan förutsägas utifrån de farmakologiska egenskaperna för ondansetron. Därför har Ondansetron B. Braun 2 mg/ml injektionsvätska, lösning ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Följande terminologi har använts för att beskriva frekvensen:
Mycket vanliga: ≥1/10
Vanliga: ≥1/100, <1/10
Mindre vanliga: ≥1/1000, <1/100
Sällsynta: ≥1/10 000, <1/1000
Mycket sällsynta: <1/10 000
Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data.

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar med originalläkemedlet. För dessa har förekomsten med placebo tagits i beaktande. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapportering efter marknadsintroduktion för originalläkemedlet.

Följande frekvenser är en uppskattning vid användning av rekommenderade standarddoser av ondansetron.

Immunsystemet	
Sällsynta:	Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inklusive anafylaxi. Anafylaxin kan vara dödlig.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk.
Mindre vanliga:	Störningar med ofrivilliga rörelser såsom extrapyramidala reaktioner, t.ex. okulogyr kris/dystoni och dyskinesi utan definitiva tecken på bestående kliniska följdtillstånd och kramper (t.ex. epileptiska kramper) har observerats. Dock finns ingen känd farmakologisk mekanism hos ondansetron som skulle förklara dessa effekter.
Sällsynta:	Yrsel vid snabb intravenös administrering.
Psykiska störningar	
Mycket sällsynta:	Depression
Ögon	
Sällsynta:	Övergående synstörningar (t.ex. dimsyn) huvudsakligen vid snabb intravenös administrering.
Mycket sällsynta:	Övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös a dministrering. I de flesta av de rapporterade fallen försvann blindheten inom 20 minuter. De flesta patienterna hade fått kemoterapeutiska medel inklusive cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, hjärtarytmie r och bradykardi. Hjärtarytmier kan i enskilda fall vara dödliga.
Sällsynta:	Förlängning av QTc-intervallet (inklusive torsades de pointes).
Ingen känd frekvens:	Myokardischemi (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Blodkärl	
Vanliga:	Blodvallningar.
Mindre vanliga:	Hypotension.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Hicka.
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Det är känt att ondansetron förlänger tiden för tjocktarmpassage och kan orsaka förstoppning hos en del patienter.
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	

	Asymtomatiska, förhöjda leverfunktionsvärden har observerats. Dessa reaktioner observerades ofta hos patienter som fick kemoterapibehandling med cisplatin.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga:	Överkänslighetsreaktioner vid injektionsstället (t.ex. utslag, urtikaria, klåda).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga:	Lokala reaktioner vid i.v. injektionsstället.

Pediatrisk population

Biverkningsprofilen för barn och ungdomar är jämförbar med den hos vuxna.

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom

Det finns endast begränsad erfarenhet om överdosering med ondansetron. I de flesta fall var symtomen liknande de som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderad dos (se avsnitt Biverkningar). Tecken på överdosering som rapporterats är visuella förändringar, svår förstoppning, hypotension och vasovagal episod med övergående AV-block II. Symtomen var övergående i alla dessa fall.
Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG-övervakning rekommenderas vid fall av överdosering.

Pediatrisk population

Pedriatiska fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats efter oavsiktlig peroral överdosering av ondansetron (skattat intag som överstiger 4 mg/kg) hos spädbarn och barn i åldern 12 månader till 2 år.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot vid överdosering av ondansetron. Därför ska adekvat symtomatisk och stödjande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och mycket selektiv 5-hydroxitryptamin HT3 ($5HT_3$)-receptorantagonist.

Den exakta verkningsmekanismen för kontroll av illamående och kräkningar är inte känd. Kemoterapeutika och strålbehandling kan inducera frisättning av 5HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala, afferenta nerver via $5HT_3$-receptorerna. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex.

Aktivering av vagala, afferenta nerver kan också orsaka en frisättning av 5HT i area postrema, belägen på bottnen av den fjärde hjärnventrikeln, och detta kan också medverka till att framkalla illamående genom en central mekanism. Härmed kan effekten av ondansetron vid kontroll av illamående och kräkningar till följd av kemoterapi/strålbehandling sannolikt förklaras av $5HT_3$-receptorantagonism i neuroner belägna i såväl det perifera som det centrala nervsystemet. Verkningsmekanismerna vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar är inte kända, men de kan vara desamma som vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.
Ondansetron förändrar inte koncentrationerna av prolaktin i plasma.

Farmakodynamisk effekt
Ondansetronets roll vid behandling av opioidinducerat illamående är inte klarlagd.

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossover-studie med aktiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska 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.

Pediatrisk population
CINV
Effekten av ondansetron för att kontrollera kräkningar och illamående inducerat av kemoterapi mot cancer utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1–18 år (S3AB3006). Under behandlingsdagarna med kemoterapi fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m^2 i.v. och ondansetron 4 mg oralt efter 8–12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg i.v. och placebo oralt efter 8–12 timmar. Fullständig kontroll av kräkningar under den värsta dagen av kemoterapin uppnåddes hos 49 % (med 5 mg/m^2 i.v. och ondansetron 4 mg oralt) och 41 % (med 0,45 mg/kg i.v. och placebo oralt). Efter avslutad kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron som oral vätska 2 gånger dagligen i 3 dagar. Det var ingen skillnad i den totala incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

I en dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldern 1–17 år visades fullständig behandlingskontroll över kräkningar under den värsta dagen av kemoterapin hos:

- 73 % av patienterna som fick ondansetron intravenöst med en dos på 5 mg/m^2 i.v. samtidigt med 2–4 mg dexametason oralt
- 71 % av patienterna som fick ondansetron som oral vätska i en dos på 8 mg samt 2–4 mg dexametason oralt under dagarna med kemoterapi.

Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron som oral vätska 2 gånger dagligen i 2 dagar. Det var ingen skillnad i den totala incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron undersöktes hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader i en öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A40320). Alla barn fick tre doser ondansetron på 0,15 mg/kg intravenöst som gavs 30 minuter före kemoterapin påbörjades och därefter fyra respektive åtta timmar efter den första dosen. Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 56 % av patienterna.

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

PONV
Effekten av en engångsdos ondansetron för förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 670 barn i åldern 1–24 månader (postkonceptionell ålder ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att genomgå elektiv kirurgi i allmän anestesi och hade en ASA status ≤ III. En engångsdos ondansetron 0,1 mg/kg administrerades inom fem minuter efter induktion av anestesin. Andelen deltagare som upplevde åtminstone en period med kräkningar under den 24 timmar långa utvärderingsperioden (ITT) var större för patienter som fick placebo än för dem som fick ondansetron (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har utförts med 1469 manliga och kvinnliga patienter (2–12 års ålder) som genomgick allmän anestesi. Patienterna utvaldes slumpmässigt till antingen intravenösa engångsdoser ondansetron (0,1 mg/kg för barnpatienter med kroppsvikt på 40 kg eller mindre, 4 mg för barnpatienter med kroppsvikt över 40 kg; patientantal = 735) eller placebo (patientantal = 734). Studieläkemedlet administrerades under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter induktion av anestesi. Ondansetron var signifikant effektivare än placebo vid förebyggande av illamående och kräkningar. Resultaten av dessa studier finns sammanfattade i tabell 3.

Tabell 3 Förebyggande och behandling av PONV hos barn – behandlingssvar under en 24-timmarsperiod

Studie	Ändpunkt	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	inga kräkningar	60	47	0,004
CR = inga episoder av kräkningar, ingen akut insatt medicinering och ingen som lämnade studien				

Farmakokinetik

De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron förblir oförändrade i samband med upprepad dosering. En direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte fastställts.

Absorption
Efter peroral administrering absorberas ondansetron passivt och fullständigt från magtarmkanalen och genomgår förstapassagemetabolism (biotillgänglighet ca 60 %). Maximal plasmakoncentration på ca 30 ng/ml uppnås ca 1,5 timmar efter administrering av en dos på 8 mg. Vid doser över 8 mg ökar den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen. Detta kan återspegla en reduktion av förstapassagemetabolism vid högre perorala doser. Biotillgängligheten efter peroral administrering ökar något vid samtidigt intag av föda, men den påverkas inte av antacida.
En intravenös infusion av 4 mg ondansetron given över 5 minuter resulterar i en maximal plasmakoncentration på ca 65 ng/ml. Efter intramuskulär administrering av ondansetron uppnås en maximal plasmakoncentration på ca 25 ng/ml inom 10 minuter efter injektionen.

Distribution
Dispositionen av ondansetronet efter såväl en peroral, intramuskulär (i.m.) som intravenös (i.v.) administrering är likartad, med en distributionsvolym vid steady-state på ca 140 liter. Ekvivalent systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondansetron. Proteinbindningen är måttlig (70–76 %).

Metabolism
Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst genom hepatisk metabolism via ett flertal enzymsystem. Avsaknad av enzymet CYP2D6 (debrisokin-polymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron.

Eliminering
Mindre än 5 % av absorberad dos utsöndras i oförändrad form i urinen. Den terminala halveringstiden är ca 3 timmar.

Farmakokinetik hos speciella patientgrupper
Barn och ungdomar (från 1 månad till 17 år)
Hos barnpatienter i åldern 1–4 månader (n=19) som skulle genomgå kirurgiskt ingrepp var viktnormaliserat clearance ca 30 % långsammare än hos patienter i åldern 5–24 månader (n=22) men jämförbart med patienter i åldern 3–12 år. Halveringstiden hos patienterna i åldersgruppen 1–4 månader var enligt rapporterna i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienterna i åldersgrupperna 5–24 månader och 3–12 år. Skillnaderna i de farmakokinetiska parametrarna hos åldersgruppen 1–4 månader kan delvis förklaras av den högre procenten av total kroppsvätska hos nyfödda och spädbarn och en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel så som ondansetron.

Hos barn i åldern 3–12 år som genomgick elektiv kirurgi i allmän anestesi minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym för ondansetron i jämförelse med de värden som vuxna patienter uppvisade. Båda parametrarna växte lineärt med vikten och vid 12 års ålder närmade sig värdena de värden som unga vuxna uppvisade. När värdena för clearance och distributionsvolym normaliserades med avseende på kroppsvikt, var värdena för dessa parametrar lika mellan de olika åldersgrupperna. Användningen av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektivt vid normalisering av systemisk exponering hos barn.

Farmakokinetiska populationsanalyser utfördes på 428 personer (cancerpatienter, kirurgiska patienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) för ondansetron efter oral eller i.v. dosering på barn och ungdomar jämförbar med vuxnas med undantag av spädbarn i åldern 1–4 månader. Volym var relaterad till åldern och den var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt men inte till ålder med undantag av spädbarn i åldern 1–4 månader. Det är svårt att avgöra om det fanns en ytterligare minskning av clearance relaterad till åldern hos spädbarn 1–4 månader eller endast en naturlig variation till följd av det låga antalet deltagare i denna åldersgrupp. Eftersom patienter under 6 månaders ålder endast får en engångsdos vid PONV är minskat clearance med största sannolikhet inte kliniskt relevant.

Äldre personer
Tidiga fas I-studier på friska, frivilliga äldre visade en smärre åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron. Emellertid resulterade stor interindividuell variabilitet i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 år) och äldre (≥ 65 år) och inga generella skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska prövningar för CINV som skulle stödja en annan doseringsrekommendation för äldre patienter. Baserat på nyare data gällande ondansetronkoncentrationer i plasma och exponerings-responsmodellering

förväntas en större effekt på QTcF hos patienter ≥ 75 år jämfört med yngre vuxna. Specifik doseringsinformation tillhandahålls för patienter över 65 år och över 75 år (se avsnitt Dosering).

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–60 ml/min) minskar både systemisk clearance och distributionsvolym efter intravenös administrering av ondansetron, vilket resulterar i en liten men kliniskt insignifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med svårt nedsatt njurfunktion vilka behövde regelbunden hemodialys (studerade mellan dialystillfällena) visade att farmakokinetiken av ondansetron i stort sett var oförändrad efter intravenös administrering.

Nedsatt leverfunktion
Peroral, intravenös eller intramuskulär administrering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion ger markant reducerad systemisk clearance av ondansetron. Eliminationshalveringstiden förlängs (15–32 h) och den perorala biotillgängligheten närmar sig 100 % p.g.a. nedsatt presystemisk metabolism.

Könsspecifika skillnader
Könsspecifika skillnader i dispositionen av ondansetron har observerats. Kvinnor har en högre absorptionshastighet och -grad efter en peroral dos och reducerat systemiskt clearance och distributionsvolym (viktjusterad).

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölken hos råtta, med en mjölk/plasmakvot på 5,2:1.

En studie på klonade jonkanaler från humanhjärta visade att ondansetron potentiellt kan påverka hjärtats repolarisering genom blockad av HERG-kaliumkanaler. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar.

Innehåll

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller: Ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 2 mg ondansetron, 3,34 mg natrium som natriumcitratdihydrat, natriumklorid, citronsyramonohydrat och vatten för injektionsväskor.
1 ampull med 2 ml innehåller 4 mg ondansetron och 1 ampull med 4 ml innehåller 8 mg ondansetron.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
Injektion:
Läkemedlet ska användas omedelbart efter att ampullen brutits.

Infusion:
Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 48 timmar vid 25 ºC med de infusionslösningar som nämns i detta avsnitt.

Från mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden samt förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överskrida 24 timmar vid 2–8 ºC, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Förvaring
De utspädda lösningarna ska förvaras i skydd mot ljus.

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Polyetenampuller (LDPE): Förvaras vid högst 25 ºC.

Hantering
Endast för engångsbruk. Kasta behållaren och eventuella läkemedelsrester efter användning.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning (även efter utspädning). Endast klara och färglösa lösningar som är fria från synliga partiklar ska användas.

Överblivet läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Spädning:
Ondansetron B. Braun 2 mg/ml kan spädas med följande infusionslösningar till sådana koncentrationer av ondansetron som nämns i avsnitt Dosering:
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning
Glukos 50 mg/ml (5 %) lösning
Mannitol 100 mg/ml (10 %) lösning
Ringers laktatlösning

Observera:
Injektionsvätskan får inte steriliseras i en autoklav.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning
Klar och färglös vattenlösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 2 mg/ml klar, färglös
5 x 2 milliliter ampull (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare
5 x 4 milliliter ampull (fri prissättning), *tillhandahålls ej*