

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för
vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Accord 2 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 2 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Varje ampull à 2 ml innehåller 4 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Varje ampull à 4 ml innehåller 8 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hjälpämne med känd effekt: 1 ml injektions-/infusionsvätska, lösning innehåller 3,62 mg natrium som natriumcitrat, natriumklorid och natriumhydroxid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar, färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi och strålbehandling. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrik population:

Behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi hos barn i åldern ≥ 6 månader.

Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Illamående och kräkning i samband med kemoterapi och strålbehandling:

Vuxna: Cancerbehandlingens emetogena effekt varierar med doseringen och de kombinationer av kemoterapi och strålbehandling som används. För ondansetron ska administreringsvägen och dosen varieras inom intervallet 8 – 32 mg per dag, och väljas enligt nedanstående.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling:

Ondansetron kan antingen administreras rektalt, oralt (tabletter eller mixtur), intravenöst eller intramuskulärt.

De flesta patienter som genomgår emetogen kemoterapi och strålbehandling bör ges ondansetron 8 mg som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller som intramuskulär injektion omedelbart före behandling, och därefter 8 mg oralt med tolv timmars mellanrum.

Oral eller rektal behandling med ondansetron bör pågå i upp till 5 dagar efter behandlingen, för att förebygga fördröjd och långvarig emes efter de första 24 timmarna.

Kraftigt emetogen kemoterapi: Patienter som behandlas med kraftigt emetogen kemoterapi, såsom cisplatin i hög dos, kan ges ondansetron antingen oralt, rektalt, intravenöst eller intramuskulärt. Följande doseringsscheman för ondansetron har visats ge jämförbar effekt under kemoterapins första 24 timmar:

- Engångsdos om 8 mg som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller intramuskulär injektion, omedelbart före kemoterapi.
- 8 mg som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller intramuskulära doser om 8 mg med två till fyra timmars mellanrum, alternativt konstant infusion om 1 mg/timme under upp till 24 timmar.
- En maximal intravenös startdos på 16 mg utspädd i 50-100 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionslösning (se avsnitt 6.6), infunderad under minst 15 minuter omedelbart före kemoterapi. Den initiala dosen ondansetron kan, med 4 timmars mellanrum, följas av ytterligare två intravenösa doser på 8 mg (under minst 30 sekunder) eller intramuskulära doser.

- Engångsdosen får inte överstiga 16 mg på grund av en dosberoende förhöjning av risken för förlängt QT-intervall (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Doseringsregim väljs utifrån graden av illamående hos patienten. Vid kraftigt emetogen kemoterapi kan effekten av ondansetron förstärkas genom att ge en engångsdos dexametasonnatriumfosfat, 20 mg intravenöst före kemoterapin.

Oral eller rektal behandling med ondansetron bör pågå i upp till 5 dagar efter behandlingen för att förebygga fördröjd och långvarig emes efter de första 24 timmarna.

Pediatrik population:

CINV hos barn från 6 månader och ungdomar:

Dosering för CINV (illamående och kräkningar i samband med kemoterapi) kan beräknas utifrån kroppsyta eller kroppsvikt – 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.

Viktbaserad dosering ger högre sammanlagda dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsyta – se avsnitt 4.4 och 5.1.

Ondansetronhydroklorid ska spädas i 5 % dextroslösning eller 0,9 % natriumkloridlösning eller annan lämplig infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas intravenöst under minst 15 minuter.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska prövningar avseende användning av ondansetron-injektion för att förebygga fördröjd och långvarig CINV. Det finns inga data från kontrollerade kliniska

prövningar avseende användning av ondansetron-injektion för behandling av illamående och kräkningar i samband med strålbehandling av barn.

Dosering utifrån kroppsytta:

Ondansetron ska ges som en intravenös engångsdos om 5 mg/m² omedelbart före kemoterapin. Den intravenösa engångsdosen får inte överstiga 8 mg.

Oral dosering kan påbörjas efter 12 timmar och pågå upp till 5 dagar (Tabell 1).

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

Tabell 1: Dosering utifrån kroppsytta vid kemoterapi – barn fr o m 6 månader och ungdomar

Kroppsytta	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg mixtur efter 12 timmar	2 mg mixtur var 12:e timme
≥ 0,6 m ² till ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg mixtur efter 12 timmar	4 mg mixtur eller tablett var 12:e timme
≥ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 8 mg mixtur eller tablett efter 12 timmar	8 mg mixtur eller tablett var 12:e timme

^a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

Observera att alla beredningsformer eventuellt inte finns tillgängliga.

Dosering utifrån kroppsvikt:

Viktbaserad dosering ger högre sammanlagda dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsyta (se avsnitt 4.4 och 5.1). Ondansetron bör 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 med 4 timmars mellanrum.

Oral dosering kan påbörjas efter 12 timmar och pågå upp till 5 dagar (Tabell 2).

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

Tabell 2: Dosering utifrån kroppsvikt vid kemoterapi – barn fr o m 6 månader och ungdomar

Vikt:	Dag 1^(a,b)	Dag 2-6^(b)
≤ 10 kg	Upp till 3 doser om 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme	2 mg mixtur var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser om 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme	4 mg mixtur eller tablett var 12:e timme

^a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

Observera att alla beredningsformer eventuellt inte finns tillgängliga.

Äldre patienter:

För patienter mellan 65 och 74 års ålder ska doseringen för vuxna följas. Alla intravenösa doser ska spädas med 50-100 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas över 15 minuter.

För patienter 75 år och äldre ska den initiala intravenösa dosen inte överstiga 8 mg. Alla intravenösa doser ska spädas med 50-100 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas över 15 minuter. Den initiala dosen på 8 mg kan följas av ytterligare två doser på 8 mg, infunderade över 15 minuter och givna med minst 4 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dosering, doseringsintervall eller administreringsväg krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance för ondansetron är signifikant reducerat och halveringstiden i serum är signifikant förlängd hos patienter med

måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning. Hos dessa patienter bör en total daglig dos på 8 mg inte överskridas och därför rekommenderas parenteral eller oral administrering.

Patienter med nedsatt spartein/debrisoquin-metabolism

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

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV):

Vuxna:

Förebyggande av PONV: Ondansetron kan administreras oralt eller som intravenös eller intramuskulär injektion.

Vid induktion av anestesi kan en engångsdos om 4 mg ondansetron administreras som intramuskulär eller långsam intravenös injektion.

Behandling av PONV: En engångsdos om 4 mg som intramuskulär eller långsam intravenös injektion rekommenderas.

Pediatrik population:

PONV hos barn \geq 1 månad och ungdomar.

För att förebygga PONV hos barn som genomgår kirurgiska ingrepp under narkos kan en engångsdos ondansetron om 0,1 mg/kg upp

till högst 4 mg ges som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder), antingen före, under eller efter induktion av anestesi.

För behandling av PONV efter kirurgiska ingrepp hos barn som genomgår kirurgiska ingrepp under narkos kan en engångsdos ondansetron om 0,1 mg/kg upp till högst 4 mg ges som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder).

Data saknas avseende administrering av ondansetron för behandling av PONV hos barn under 2 år.

Äldre patienter:

Erfarenheten av användning av ondansetron som profylax och vid behandling av PONV hos äldre är begränsad, men hos patienter över 65 år som genomgår kemoterapi tolereras ondansetron väl.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Ingen justering krävs av dosering, doseringsintervall eller administreringsväg.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion är clearance av ondansetron signifikant lägre och halveringstid i serum märkbart förlängd. Dygnsdosen hos dessa patienter bör ej överskrida 8 mg och därför rekommenderas parenteral eller oral administrering.

Patienter med nedsatt spartein/debrisokin-metabolism:

Eliminationshalveringstiden för ondansetron är oförändrad hos patienter som klassificerats som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen erhålls ingen skillnad med

avseende på grad av exponering av läkemedlet vid upprepad dosering jämfört med normalpopulationen. Ingen justering av dygnsdos eller doseringsintervall krävs.

Administreringsätt

För intravenös injektion, intramuskulär injektion, eller intravenös infusion efter spädning.

För instruktioner beträffande spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

Förskrivare som har för avsikt att använda ondansetron för att förebygga fördröjt illamående och kräkningar i samband med kemoterapi och strålbehandling hos vuxna, ungdomar och barn bör ta hänsyn till gällande praxis och tillämpliga riktlinjer.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ondansetron eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som tidigare reagerat mot selektiva 5-HT₃-receptorantagonister.

Reaktioner i luftvägarna bör behandlas symptomatiskt, och bör noggrant beaktas som möjliga förstadier till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt (se avsnitt 5.1). Dessutom har fall av Torsade de Pointes rapporterats

hos patienter som använt ondansetron efter marknadsintroduktionen. För patienter med medfött långt QT-syndrom ska ondansetron undvikas. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan tänkas utveckla förlängt QT-intervall, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, bradyarytmier, eller patienter som tar andra läkemedel som kan ge upphov till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Hypokalemi och hypomagnesemi ska åtgärdas innan ondansetronbehandlingen påbörjas.

Efter godkännandet för försäljning har det kommit rapporter som beskriver patienter med serotonin syndrom (som omfattar förändrat mentalt status, instabilitet i det autonoma nervsystemet och neuromuskulära rubbningar) 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 uppföljning av patienten.

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

Hos patienter som genomgått adenotonsillär kirurgi kan förebyggande av illamående och kräkningar med ondansetron maskera dold blödning. Dessa patienter bör därför övervakas noga efter administrering av ondansetron.

Ondansetron Accord innehåller 2,5 mmol (motsvarande 57,9 mg) natrium per 32 mg ondansetron (maximal dygnsdos). Detta bör beaktas av patienter som ordinerats natriumreducerad kost.

Pediatrik population:

Barn som behandlas med ondansetron i kombination med levertoxisk kemoterapi bör kontrolleras noggrant med avseende på försämring av leverfunktionen.

CINV (illamående och kräkningar i samband med kemoterapi):

Dosering som beräknas utifrån mg/kg och administreras som tre doser med 4 timmars mellanrum ger högre total dygnsdos än om en enkeldos om 5 mg/m² och därefter oral dosering ges. Inga kliniska prövningar har genomförts som direkt jämfört den kliniska nyttan av dessa två doseringsregimer. Jämförelse av olika kliniska studier tyder på att båda regimerna ger likartad effekt (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga data som tyder på att ondansetron skulle inducera eller inhibera metabolismen av andra läkemedel som vanligen administreras samtidigt med ondansetron. Specifika studier har visat att det inte finns några farmakokinetiska interaktioner mellan ondansetron och alkohol, temazepam.

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 minskad aktivitet av ett enzym (t ex genetiskt betingad CYP2D6-brist) normalt kompenseras av andra enzymer och därför förväntas

endast en liten, icke-signifikant påverkan på totalclearance. Behov av dosjustering förväntas inte.

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

Samtidig administrering av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet kan ge ytterligare förlängning av QT-intervallet. Samtidig användning av ondansetron och kardiotoxiska läkemedel (såsom antracykliner som doxorubicin, daunorubicin eller trastuzimab), antibiotika (t.ex. erytromycin), antimykotika (t.ex. ketokonazol), antiarytmika (t.ex. amiodaron) och betablockerare (t.ex. atenolol och timolol) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI):

Efter godkännandet för försäljning har det kommit rapporter som beskriver patienter med serotoninsyndrom (som omfattar förändrat mentalt status, autonom instabilitet och neuromuskulära rubbningar) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI). Se avsnitt 4.4.

Apomorfin:

Baserat på rapporter om allvarlig hypotoni och medvetandeförlust när ondansetron gavs tillsammans med apomorfinhydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin:

Hos patienter som behandlas med potenta CYP3A4-inducerare (dvs. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oralt clearance

av ondansetron och koncentrationen av ondansetron i blodet minskade.

Tramadol:

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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 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 hjärtnmissbildningar. 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. Därför rekommenderas mödrar som behandlas med ondansetron att inte amma.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekterna av ondansetron på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I psykomotoriska tester försämrar inte ondansetron prestationsförmågan och orsakar heller inte sedering. Inga negativa effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till ondansetrons farmakologi.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan enligt organsystem och förekomst. Följande frekvensterminologi används: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) samt mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar. Incidenser för placebogrupper har beaktats. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

Följande frekvenser har beräknats vid rekommenderade standarddoser för ondansetron. Biverkningsprofilen hos barn och ungdomar var jämförbar med den hos vuxna.

Immunsystemet

Sällsynta:

Omedelbara

överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk
Mindre vanliga: Krampanfall, rörelserubbningar (t.ex. extrapyramidala effekter såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi)⁽¹⁾

Sällsynta: Yrsel vid hastig intravenös tillförsel

Ögon

Sällsynta: Övergående synstörningar (t ex dimsyn), huvudsakligen vid intravenös tillförsel.

Mycket sällsynt: Övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös tillförsel⁽²⁾

Hjärtat

Sällsynta: Förlängt QT-intervall (även Torsade de Pointes)

Mindre vanliga: Arytmier, bröstsmärta med och utan ST-sänkning, bradykardi

Blodkärl

Vanliga: Känsla av värme och blodvallning

Mindre vanliga: Hypotoni

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hicka

Mag-tarmkanalen

Vanliga: Förstoppning

Lever- och gallvägar

Mindre vanliga: Övergående asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden⁽³⁾

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället

Vanliga: Lokala reaktioner vid injektionsstället

¹ Observerades utan definitiva tecken på bestående kliniska följdtilstånd.

² De flesta fall av blindhet som rapporterats gick över inom 20 minuter. De flesta patienterna hade genomgått kemoterapi, som inkluderade cisplatin. Några fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

³ Dessa händelser var vanliga 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 Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med ondansetron. I de flesta fall liknade symtomen de som redan har rapporterats hos patienter som fick rekommenderade doser (se avsnitt 4.8). Tecken på överdosering som rapporterats inkluderar synförändringar, svår förstoppning, hypotoni och en vasovagal episod med övergående AV-block II.

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

Fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats hos små barn efter peroral överdosering.

Pediatrik population

Pediatrika 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 mot ondansetron. Därför ska adekvat symptomatisk och understödande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering.

Vidare behandling bör ske efter kliniskt behov eller enligt rekommendation från Giftinformationscentralen.

Användning av ipecacuana för behandling av ondansetronöverdos rekommenderas inte, eftersom den antiemetiska effekten av

ondansetron gör att sannolikheten att patienten svarar på behandlingen är liten.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: A04 Antiemetika, antinausea

ATC-grupp: A04AA01 serotonin(5-HT₃)-antagonist

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och starkt selektiv 5-HT₃-receptorantagonist.

Den exakta antiemetiska verkningsmekanismen är inte känd. Kemoterapeutika och strålbehandling kan orsaka frisättning av 5-HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala afferenta nerver via 5-HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktivering av vagala afferenta nerver kan också orsaka frisättning av 5-HT i area postrema (på botten av fjärde ventrikeln i hjärnan), vilket också kan vara en central mekanism till illamående. Ondansetrons antiemetiska effekt vid illamående och kräkning till följd av kemoterapi eller strålbehandling kan sannolikt förklaras av 5-HT₃-receptorantagonism i neuron belägna i både perifera och centrala nervsystemet. Ondansetrons verkningsmekanism vid postoperativt illamående och kräkning är okänd, men kan vara densamma som vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkning.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin.

Ondansetrons roll vid opioidinducerad emes är inte klarlagd.

QT-förlängning:

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 korrigerig 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 korrigerig 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.

Barn:

CINV (illamående och kräkningar i samband med kemoterapi):

Den kliniska effekten av ondansetron för att kontrollera emes och illamående i samband med kemoterapi mot cancer har utvärderats i en dubbelblind randomiserad studie in 415 patienter mellan 1 och 18 år (S3AB3006). Den dag kemoterapin administrerades gavs patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst och ondansetron 4 mg oralt efter 8 - 12 timmar, eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst och placebo peroralt efter efter 8 - 12 timmar. Efter kemoterapin fick båda grupperna ondansetron mixtur, 4 mg två gånger dagligen under 3 dagar. Fullständig emeskontroll under den svåraste kemoterapi-dagen uppnåddes av

49 % (5mg/m² intravenöst och ondansetron 4 mg peroralt) respektive 41 % (0,45 mg/kg intravenöst och placebo peroralt). Efter kemoterapin fick båda grupperna ondansetron mixtur, 4 mg två gånger dagligen under 3 dagar. Ingen skillnad sågs i biverkningsincidens eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

I en dubbelblind randomiserad placebo-kontrollerad studie (S3AB4003) med 438 patienter mellan 1 och 17 år uppnåddes fullständig emeskontroll under den svåraste kemoterapi-dagen hos 73 % av de patienter som behandlats med intravenöst ondansetron, 5mg/m², i kombination med 2 - 4 mg peroralt dexametason, samt hos 71 % av de patienter som behandlats med ondansetron mixtur, 8 mg, i kombination med 2 - 4 mg peroralt dexametason den dag kemoterapin administrerades. Efter kemoterapin fick båda grupperna ondansetron mixtur, 4 mg två gånger dagligen under 2 dagar. Ingen skillnad sågs i biverkningsincidens eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

En öppen, icke-jämförande singelgruppstudie (S3A40320) undersökte effekten av ondansetron hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader. Samtliga barn fick tre doser intravenöst ondansetron om 0,15 mg/kg, 30 minuter innan kemoterapin påbörjades och därefter 4 och 8 timmar efter första dosen. Total emeskontroll uppnåddes hos 56 % av patienterna.

Ytterligare en öppen, icke-operativ singelgruppstudie (S3A239) utvärderade den kliniska effekten av en intravenös dos ondansetron om 0,15 mg/kg, och därefter två doser ondansetron om 4 mg för barn upp till 12 år och 8 mg för barn från 12 år och

uppåt (totalt antal barn n = 28). Total emeskontroll uppnåddes hos 42 % av patienterna.

PONV (post-operativt illamående och kräkningar)

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie med 670 barn i åldrarna 1 till 24 månader (gestationsålder minst 44 veckor, vikt minst 3 kg) undersöktes effekten hos en enkeldos ondansetron för att förebygga post-operativt illamående och kräkningar. Försökspersonerna hade bokats in för operation under narkos, och hade minst nivå III i ASA-status. Inom fem minuter från påbörjad sövning gavs en enkeldos ondansetron om 0,1 mg/kg. Andelen patienter som hade minst en episod med illamående under uppföljningsperioden om 24 timmar (ITT) var högre i den grupp som fått placebo än i den grupp som fått ondansetron (28 % respektive 11 %, $p < 0,0001$).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har genomförts på 1 469 pojkar och flickor (i åldrarna 2 till 12 år) som var under narkos. Patienterna randomiserades för antingen intravenösa engångsdoser ondansetron (0,1 mg/kg för barn som vägde högst 40 kg, 4 mg för barn som vägde över 40 kg, antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Prövningsläkemedlet administrerades under minst 30 sekunder omedelbart före eller efter påbörjad nedsövning. Ondansetron var betydligt effektivare än placebo med avseende på att förebygga illamående och kräkningar. Studieresultatet sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3: Förebyggande och behandling av PONV hos barn – behandlingssvar under 24 timmar

Studie	Endpoint		Placebo %	p-värde
--------	----------	--	-----------	---------

		Ondansetron %		
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	inget emes	60	47	0,004

CR = inga emetiska episoder, nödåtgärder eller tillbakadragande

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter peroral administrering absorberas ondansetron passivt och fullständigt i mag-tarmkanalen och genomgår första passage-metabolism. Maximal plasmakoncentration på ca 30 ng/ml uppnås ca 1,5 timmar efter administrering av en 8 mg dos. Vid högre doser än 8 mg ökar den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen; detta kan tyda på en reduktion av första passage-metabolismen vid högre perorala doser.

Biotillgängligheten efter peroral administrering ökar något vid samtidigt intag av föda men påverkas inte av antacida.

Efter administrering av ondansetron suppositorium blir plasmakoncentrationen av ondansetron detekterbar mellan 15 och 60 minuter efter dosering. Koncentrationen stiger väsentligen linjärt, tills maximal koncentration om 20-30 ng/ml uppnås, vanligen 6 timmar efter dosering. Plasmakoncentrationen faller sedan, men i långsammare takt än vad som observerats efter oral dosering på grund av fortsatt absorption av ondansetron.

I studier på friska frivilliga äldre subjekt rapporterades en mindre, men kliniskt insignifikant, åldersrelaterad ökning av både biotillgänglighet (65 %) och halveringstid (5 timmar) hos ondansetron.

En intravenös infusion med 4 mg ondansetron given under 5 minuter ger maximala plasmakoncentrationer på ca 65 ng/ml. Efter intramuskulär administrering av ondansetron uppnås maximala plasmakoncentrationer på ca 25 ng/ml inom 10 minuter efter injektion.

Distribution

Dispositionen för ondansetron efter peroral, intramuskulär (IM) och intravenös (IV) administrering är likartad, med en terminal halveringstid på ca 3 timmar och en distributionsvolym vid steady-state på ca 140 liter. Likvärdig systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondansetron.

Ondansetron är inte starkt proteinbundet (70-76 %).

Den absoluta biotillgängligheten av ondansetron suppositorium är ca. 60 % och påverkas inte av kön.

Metabolism

Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen framförallt genom levermetabolism via ett flertal enzysystem. Frånvaro av enzymet CYP2D6 (debrisokin-polymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron.

Eliminering

Mindre än 5% av absorberad dos utsöndras i oförändrad form i urinen. Terminal halveringstid är ca 3 timmar.

Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade vid upprepad dosering.

Halveringstiden för eliminationsfasen efter administrering av suppositorium bestäms av graden av absorption av ondansetron, inte av systemisk clearance, och är ca 6 timmar. Hos kvinnor ses en liten, kliniskt obetydlig ökning av halveringstiden jämfört med hos män.

Särskilda patientgrupper

Könsskillnader

Könsskillnader har observerats i fördelningen av ondansetron; kvinnor har snabbare och mer omfattande absorption efter en oral dos, samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerad för vikt).

Barn och ungdomar (från 1 månad till 17 år)

Hos barn mellan 1 och 4 månader (n=19) som genomgått kirurgiska ingrepp var viktjusterat clearance ca 30 % långsammare än hos patienter mellan 5 och 24 månader (n=22), men jämförbart

med det hos patienter i åldern 3 till 12 år. Den rapporterade halveringstiden hos patientpopulationen mellan 1 och 4 månader var i genomsnitt 6,7 timmar, jämfört med 2,9 timmar i åldersgrupperna 5 till 24 månader och 3 till 12 år. De farmakokinetiska skillnaderna i åldersgruppen 1 till 4 månader kan delvis förklaras genom den högre vattenhalten i kroppen hos nyfödda och spädbarn, och därmed högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel såsom ondansetron.

Hos barn mellan 3 och 12 år som genomgått elektiv kirurgi under narkos minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondasetron jämfört med motsvarande värden hos vuxna. Båda dessa variabler ökade linjärt med kroppsvikten, och vid 12 års ålder var värdena jämförbara med motsvarande värden hos unga vuxna. Då clearance och distributionsvolym justerats för kroppsvikt befanns dessa värden vara likartade i de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för dessa förändringar och är effektivt för att normalisera den systemiska exponeringen hos barn.

En farmakokinetisk populationsanalys genomfördes på 428 subjekt (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga subjekt) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys, var systemexponeringen (AUC) av ondansetron efter oral eller intravenös dosering hos barn och ungdomar jämförbar med vuxna, utom hos spädbarn i åldern 1 till 4 månader. Volymen var relaterad till åldern och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och andra barn. Clearance var relaterad till vikt, men inte ålder, utom hos spädbarn i åldern 1 till 4 månader. Det är svårt att dra någon slutsats om huruvida en ytterligare åldersrelaterad minskning av clearance förekom hos spädbarn i

åldern 1 till 4 månader, eller om det helt enkelt utgjorde en naturlig variation till följd av det begränsade antalet studiesubjekt i denna åldersgrupp. Eftersom patienter under 6 månaders ålder endast får en engångsdos vid PONV, har minskad clearance sannolikt inte klinisk relevans.

Äldre

Tidiga fas I-studier på friska frivilliga äldre har visat 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 (\geq 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 för att stödja annan dosering för äldre.

Nyare plasmakoncentrationssmodeller och dos-responsmodeller för ondansetron förutspår en större effekt på QTcF för patienter \geq 75 års ålder jämfört med unga vuxna. Det finns särskild intravenös doseringsinformation för patienter över 65 års ålder och över 75 års ålder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) minskade både systemisk clearance och distributionsvolym efter IV-administrering av ondansetron, vilket gav en liten men kliniskt insignifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med gravt nedsatt njurfunktion i behov av regelbunden hemodialys (studerade mellan

dialystillfällena) visade att farmakokinetiken för ondansetron vara väsentligen oförändrad efter intravenös administrering.

Nedsatt leverfunktion

Efter peroral, intravenös och intramuskulär administrering till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion var systemiskt clearance för ondansetron markant reducerat, med förlängd halveringstid (15-32 timmar) och peroral biotillgänglighet närmare 100% på grund av minskad presystemisk metabolism. Farmakokinetiken hos ondansetron administrerat som suppositorier har inte utvärderats på patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inga särskilda risker för människa.

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

En studie på klonade humana jonkanaler från hjärta har visat att ondansetron har förmåga att påverka hjärtats repolarisation via blockad av HERG kaliumkanaler.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat

Natriumcitrat

Natriumklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Koncentrerad saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel än de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förpackning

3 år

Injektionslösning

Öppnad förpackning ska användas omedelbart.

Infusionslösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats under 7 dagar vid 25°C och 2-8°C, i de lösningar som anges i avsnitt 6.6.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring före användning på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte lösningen har beretts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.. Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspädd lösning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klar glasampull (typ I)/ bärnsten glasampull

2 ml:

Förpackningsstorlekar:

Kartong med 10 ampuller.

Kartong med 5 ampuller.

4 ml:

Förpackningsstorlekar:

Kartong med 10 ampuller.

Kartong med 5 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Lösningen får inte steriliseras i autoklav.

Ondansetron Accord injektions-/infusionsvätska, lösning får endast blandas med följande rekommenderade infusionslösningar:

Natruimklorid 9 mg/ml (0,9 % w/v)

Glukos 50 mg/ml (5 % w/v)

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

Ringers lösning

Kaliumklorid 3 mg/ml (0.3 % w/v) och natriumklorid 9 mg/ml (0,9% w/v)

Kaliumklorid 3 mg/ml (0.3 % w/v) och glukos 50 mg/ml (5 % w/v)

Ondansetron injektions-/infusionsvätska har visats vara stabil efter spädning med de rekommenderade infusionslösningarna i koncentrationer om 0,016 mg/ml och 0,64 mg/ml.

Kompatibilitetsstudier har genomförts i infusionspåsar av PVC med infusionsaggregat i PVC, infusionspåsar i polyeten, glasflaskor Typ 1, samt polypropensprutor. Ondansetron injektions-/infusionsvätska spädd i 10 % mannitol, Ringers lösning, 0,3 % kaliumklorid med 0,9 % natriumklorid, 0,3 % kaliumklorid med 5 % glukos, 0,9 % natriumklorid och 5 % glukos har visats vara stabil i infusionspåsar av PVC med infusionsaggregat av PVC, infusionspåsar i polyeten, glasflaskor Typ 1, samt polypropensprutor.

Kompatibilitet med andra läkemedel: Ondansetron injektions-/infusionsvätska kan administreras som intravenös infusion med 0,9 % natriumklorid och 5 % glukos i doseringen 1 mg/timme, t ex via infusionspåse eller pump. Nedanstående läkemedel kan administreras via trevägskranen på injektionsaggregatet till ondansetron-lösningen, vid ondansetron-koncentrationer mellan 16 och 160 mikrogram/ml (t ex 8 mg/500 ml respektive 8 mg/50 ml):

Cisplatin: Koncentrationer upp till 0,48 mg/ml (t ex 240 mg i 500 ml) under 1 till 8 timmar.

Karboplatin: Koncentrationer mellan 0,18 mg/ml och 9,9 mg/ml (t ex 90 mg i 500 ml till 990 mg i 100 ml) under 10 minuter till 1 timme.

Etoposid: Koncentrationer mellan 0,14 mg/ml och 0,25 mg/ml (t ex 72 mg i 500 ml till 250 mg i 1 liter) under 30 minuter till 1 timme.

Ceftazidim: Doser mellan 250 mg och 2 000 mg, rekonstituerade i vatten för injektionsvätskor enligt tillverkarens anvisningar (t ex 2,5 ml till 250 mg alt 10 ml till 2 g ceftazidim), given som intravenös bolusinjektion under ca 5 minuter.

Cyklofosfamid: Doser mellan 100 mg och 1 g, rekonstituerade i vatten för injektionsvätskor, 5 ml per 100 mg cyklofosfamid enligt tillverkarens anvisningar och given som intravenös bolusinjektion under ca 5 minuter.

Doxorubicin: Doser mellan 10 och 100 mg, rekonstituerade i vatten för injektionsvätskor, 5 ml per 10 mg doxorubicin enligt tillverkarens anvisningar och given som intravenös bolusinjektion under ca 5 minuter.

Dexametason: Dexametasonnatriumfosfat 20 mg kan ges som långsam intravenös injektion under 2 till 5 minuter via injektionsaggregatets trevägskran i doseringen 8 eller 16 mg ondansetron rekonstituerad i 50 - 100 ml kompatibel infusionsvätska under ca 15 minuter. Kompatibilitet har visats mellan dexametasonnatriumfosfat och ondansetron, vilket stöder administrering av dessa läkemedel via samma injektionsaggregat vid koncentrationerna 32 mikrogram - 2,5 mg/ml för dexametasonnatriumfosfat och 8 mikrogram - 0,75 mg/ml för ondansetron.

Lösningen ska okulärbesiktigas före användning (även efter spädning). Endast klara lösningar utan partiklar får användas.

Utspädd lösning ska skyddas från ljus.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B. V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederländerna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25776

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2009-12-11

Förnyat godkännande: 2012-10-29

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-01-10