

## PRODUKTRESUMÉ

### 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 ondansetronhydrokloridihydrat).

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

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

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).

*Pediatrisk population:*

Behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi hos barn i åldern  $\geq 6$  månader. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern  $\geq 1$  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 (tablett 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.

*Pediatrisk population:*

*CINV hos barn från 6 månader och ungdomar:*

Dosering för CINV (illamående och kräkningar i samband med kemoterapi) kan beräknas utifrån kroppsytan 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 kroppsytan – 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 Accord för att förebygga fördröjd och långvarig CINV. Det finns inga data från kontrollerade kliniska prövningar avseende användning av Ondansetron Accord för behandling av illamående och kräkningar i samband med strålbehandling av barn.

Dosering utifrån kroppsytan:

Ondansetron ska ges som en intravenös engångsdos om 5 mg/m<sup>2</sup> 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 <sup>a,b</sup>  | Dag 2-6 <sup>(b)</sup>                   |
|--|---|--|
| < 0,6 m <sup>2</sup>                           | 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg mixtur efter 12 timmar               | 2 mg mixtur var 12:e timme               |
| ≥ 0,6 m <sup>2</sup> till ≤ 1,2 m <sup>2</sup> | 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 4 mg mixtur efter 12 timmar               | 4 mg mixtur eller tablett var 12:e timme |
| ≥ 1,2 m <sup>2</sup>                           | 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 8 mg mixtur eller tablett efter 12 timmar | 8 mg mixtur eller tablett var 12:e timme |

<sup>a</sup> Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

<sup>b</sup> 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 kroppsytta (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:   | Dag1 <sup>(a,b)</sup>                             | Dag 2-6 <sup>(b)</sup>                   |
|---------|---|--|
| ≤ 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 |

<sup>a</sup> Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

<sup>b</sup> 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/debrisokin-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.

*Pediatrisk 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.

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 debrisoquin. 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.

Administreringssätt

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

Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5). Överkänslighet mot ondansetron eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Ondansetron metaboliseras i stor utsträckning i levern. Leverclearance minskar och halveringstiden ökar hos patienter med nedsatt leverfunktion. På grund av begränsad erfarenhet hos dessa patienter rekommenderas försiktighet vid behandling. Den dagliga dosen bör justeras hos dessa patienter (se avsnitt 4.2).

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

Reaktioner i luftvägarna bör behandlas symptomatiskt, och bör noggrant beaktas som möjliga förstadiet 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.

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.

Detta läkemedel innehåller 7,24 mg natrium per ampull på 2 ml (eller 14,48 mg per ampull på 4 ml), motsvarande 0,36 % (eller 0,72 %) av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

#### *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/m<sup>2</sup> 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, tramadol, furosemid, propofol eller 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 iaktas 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 serotonin syndrom (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.

Absorption av oralt administrerad ondansetron påverkas inte av antacida.

#### **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 hjärtmissbildningar.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

#### *Amning*

Det finns inga humana data om utsöndring av ondansetron i bröstmjölken. 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. Ondansetron har inte haft någon effekt på fertiliteten i djurstudier (se avsnitt 5.3).

### **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.

### **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 ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar. Incidenser för placebo grupper har beaktats. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapporter efter marknadsintroduktion.

Följande frekvenser har beräknats vid rekommenderade standarddoser för ondansetron.

#### *Immunsystemet:*

Sällsynta: Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi\*.

Ingen känd frekvens: Hudutslag, klåda

\* Se avsnitt 4.4.

#### *Centrala och perifera nervsystemet*

Mycket vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Krampanfall, rörelserubbningar (t.ex. extrapyramidala effekter såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi) observerades utan definitiva tecken på bestående kliniska följd tillstånd.

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

De flesta fall av blindhet rapporterades gå över inom 20 minuter. De flesta patienterna hade fått kemoterapi som inkluderade cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

#### *Hjärtat\**

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

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

Ingen känd

frekvens: Myokardischemi (se avsnitt 4.4)

\* Se avsnitt 4.4.

#### *Blodkärl*

Vanliga: Känsla av värme och blodvallning

Mindre vanliga: Hypotoni

#### *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Mindre vanliga: Hicka

#### *Mag-tarmkanalen*

Vanliga: Förstoppning\*

Sällsynta: Diarré och buksmärta\*

\* Se avsnitt 4.4.

#### *Lever- och gallvägar*

Mindre vanliga: Övergående asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden\*#

\* Se avsnitt 4.4.

# Dessa händelser observerades oftast hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin

#### *Hud och subkutan vävnad*

Mycket sällsynta: Allvarliga bullösa hudreaktioner, inklusive Steven-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN).

#### *Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället*

Vanliga: Lokala reaktioner vid injektionsstället

Ingen känd frekvens: Ödem

#### *Biverkningar hos barn och ungdomar*

Biverkningsprofilen hos barn och ungdomar var 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **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 symtomatisk 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**

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

#### Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och starkt selektiv 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<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 (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-HT<sub>3</sub>-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.

Forskning har visat att ondansetron inte stör psykomotoriska funktioner och inte har någon sedativ effekt.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin. Kliniska studier visar att andra formuleringar av ondansetron som exempelvis suppositorier är mindre effektiva för behandling av cisplatininducerat illamående och kräkningar än injektion av/tabletter med ondansetron.

#### 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 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.

#### 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> intravenöst och ondansetron 4 mg peroralt) respektive 41 % (0,45 mg/kg intravenöst och placebo peroralt).

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/m<sup>2</sup>, 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 | 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 | inget emes       | 60 | 47 | 0,004 |

CR = inga emetiska episoder, nödgärder eller tillbakadragande  
Ondansetron förändrar inte plasmakoncentrationerna av prolaktin.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade efter upprepad dosering.

### a) Allmänna egenskaper hos ondansetron

#### Absorption

Efter peroral administrering av 8 mg nås en högsta plasmakoncentration av 30 mg/ml efter cirka 1,5 timmar. Vid högre doser än 8 mg ökar exponeringen för ondansetron mer än proportionellt mot dosen.

Den genomsnittliga biotillgängligheten hos friska manliga frivilliga försökspersoner efter administrering av en enda tablett på 8 mg var ungefär 55 till 60 %.

Biotillgängligheten vid samtidigt intag av föda är 17 % högre. Denna ökning är inte signifikant.

Efter intravenös administrering av ondansetron erhöles en jämförbar systemisk exponering.

#### Distribution

Plasmaproteinbindningen är 70–76 %. Den teoretiska distributionsvolymen är 2,5 l/kg.

#### Metabolism

Ondansetron metaboliseras i huvudsak i levern av olika cytokrom-P450-enzym: CYP3A4, CYP1A2 och CYP2D. Frånvaro av CYP2D6-enzymet (fenotypen ”dålig 2D6-metaboliserare”) har ingen effekt på farmakokinetiken för ondansetron.

#### Eliminering

Metaboliterna utsöndras i feces och urin. Mindre än 5 % av ondansetron utsöndras i oförändrad form i urinen. Den terminala halveringstiden för ondansetron efter oral eller intravenös administrering är ungefär densamma, cirka 3 timmar.

Farmakokinetiken för ondansetron är i allmänhet linjär, med endast mindre avvikelser under ackumuleringsfasen fram till steady state.

### b) Patientegenskaper

#### *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. 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 större distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel såsom ondansetron.

Hos barn mellan 3 och 12 år som genomgått kirurgi under narkos minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron 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.

Tabell 4. Farmakokinetik hos pediatrika patienter mellan 1 månads och 18 års ålder

| Studie                                    | Patient-population (intravenös dosering)                        | Ålder        | N   | AUC                    | CL       | VD <sub>ss</sub> | T <sub>1/2</sub> |
|---|---|--------------|-----|------------------------|----------|------------------|------------------|
|   |   |              |     | (ng·e/ml)              | (l/e/kg) | (l/kg)           | (e)              |
|   |   |              |     | Geometriskt medelvärde |          |                  | Medelvärde       |
| S3A40319 <sup>1</sup>                     | Operation (0,1 eller 0,2 mg/kg)                                 | 1–4 månader  | 19  | 360                    | 0,401    | 3,5              | 6,7              |
| S3A40319 <sup>1</sup>                     | Operation (0,1 eller 0,2 mg/kg)                                 | 5–24 månader | 22  | 236                    | 0,581    | 2,3              | 2,9              |
| S3A40320 & S3A40319 Pop PK <sup>2,3</sup> | Cancer/operation (0,15 mg/kg var 4:e timme/0,1 eller 0,2 mg/kg) | 1–48 månader | 115 | 257                    | 0,582    | 3,65             | 4,9              |
| S3KG02 <sup>4</sup>                       | Operation (2 mg eller 4 mg)                                     | 3–12 år      | 21  | 240                    | 0,439    | 1,65             | 2,9              |
| S3A-150                                   | Cancer (0,15 mg/kg var 4:e timme)                               | 4–18 år      | 21  | 247                    | 0,599    | 1,9              | 2,8              |

1 Intravenös engångsdos av ondansetron: 0,1 eller 0,2 mg/kg

2 Populations-PK: 64 % cancerpatienter och 36 % kirurgiska patienter

3 Uppskattad population; AUC baserat på en dos om 0,15 mg/kg

4 Intravenös engångsdos av ondansetron: 2 mg (3–7 år) eller 4 mg (8–12 år).

En farmakokinetisk populationsanalys genomfördes på 428 subjekt (cancerpatienter, kirurgpatienter 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 mellan patienter resulterade dock i en påtaglig överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 års ålder) och äldre (≥ 65 års ålder) individer. Inga skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska studier på CINV.

Nyare plasmakoncentrationssmodeller och dos-responsmodeller för ondansetron förutspår en större effekt på QTcF för patienter ≥ 75 års ålder jämfört med unga vuxna efter intravenös injektion av

ondansetron. Det finns särskild doseringsinformation för patienter i åldern 65–75 år och över 75 år för injektionsvätska, lösning (se avsnitt 4.2). För orala formuleringar och suppositorier behövs ingen justering av doseringsrekommendationerna.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion är clearance uttalat reducerad med förlängda eliminationshalveringstider (15–32 timmar) och en oral biotillgänglighet som närmar sig 100 % på grund av minskad presystemisk metabolism.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 31–60 ml/min) minskade både systemisk clearance och distributionsvolym, vilket ger en längre eliminationshalveringstid (6,5 timmar efter intravenös och 7,1 timmar efter peroral administrering). Denna ökning är inte kliniskt signifikant. En studie på patienter som genomgick hemodialys (kreatininclearance < 15 ml/min) visade oförändrad farmakokinetik för ondansetron (studerat mellan dialystillfällena).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska data visade inga särskilda risker för människor baserat på gängse studier av toxicitet, gentoxicitet och karcinogen potential vid upprepad dosering.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölken hos råttor med en mjölk:plasma-kvot på 5,2:1.

I utvecklingsstudier av embryon och foster hos råttor och kaniner samt i pre- och postnatala utvecklingstoxicitetsstudier förelåg inga signifikanta effekter av ondansetron på moderdjuren, avkommans utveckling eller reproduktionsförmågan. Doserna var cirka 6 och 24 gånger högre än den högsta rekommenderade orala dosen för människor, baserat på kroppsarea.

En studie på klonade humana hjärtjonkanaler har visat att ondansetron vid kliniskt relevanta koncentrationer har potential att påverka hjärtats repolarisering genom blockering av hERG-kaliumkanalerna. En dosberoende förlängning av QT-intervallet observerades i en detaljerad QT-studie på friska frivilliga försökspersoner (se avsnitt 5.1).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Citronsyramonohydrat  
Natriumcitrat  
Natriumklorid  
Natriumhydroxid (för pH-justering)  
Koncentrerad saltsyra (för pH-justering)  
Vatten för injektionsvätska

### **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 destruktion och övrig hantering**

Lösningen får inte steriliseras i autoklav.

Ondansetron Accord 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 Accord har visats vara stabilt 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 Accord spätt 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 Accord 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

Accord, 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**

2009-12-11/2012-10-29

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

2022-08-30