

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ondansetron Accordpharma 4 mg injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta
Ondansetron Accordpharma 8 mg injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta innehåller 2 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Varje förfylld spruta med 2 ml innehåller 4 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).
Varje förfylld spruta med 4 ml innehåller 8 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hjälpämne med känd effekt: En ml injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta innehåller 3,60 mg natrium som natriumcitrat, natriumklorid och natriumhydroxid.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning i förfylld spruta

Klar, färglös lösning fri från synliga partiklar.

pH: 3,30 till 4,00

Osmolalitet: 270 mOsm/kg till 330 mOsm/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Behandling av illamående och kräkningar inducerade av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling.
Prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrisk population:

Behandling av kemoterapiinducerat illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 6 månader.
Inga studier har utförts om användningen av oralt administrerat ondansetron vid prevention och behandling av PONV. För prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad rekommenderas intravenös injektion.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Illamående och kräkningar inducerat av kemoterapi och strålbehandling (CINV och RINV)

Vuxna:

Den emetogena potentialen av cancerbehandling varierar beroende på de doser och kombinationer av kemoterapier och strålbehandlingar som används. Val av doseringsregim ska baseras på kräkningarnas svårighetsgrad.

Administreringsvägen och ondansetron dosen ska vara flexibel i intervallet 8–32 mg per dag och väljas enligt nedan.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling:

Följande doseringsregim rekommenderas under första 24 timmarna med kemoterapi eller strålbehandling:

- en engångsdos på 8 mg som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller som en intramuskulär injektion, omedelbart före kemoterapi eller strålbehandling, följt av 8 mg oralt var 12:e timme.

Högemetogen kemoterapi:

Till patienter som får högemetogen kemoterapi, t.ex. högdos cisplatin, kan ondansetron antingen administreras oralt, rektalt, intravenöst eller intramuskulärt. Ondansetron har visat sig vara lika effektivt vid följande doschema under de första 24 timmarna med kemoterapi:

- En engångsdos på 8 mg som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller som en intramuskulär injektion omedelbart före kemoterapi.
- En dos på 8 mg som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller som en intramuskulär injektion omedelbart före kemoterapi, följt av två ytterligare intravenösa injektioner (under minst 30 sekunder) eller intramuskulära doser på 8 mg med fyra timmars mellanrum, eller som en kontinuerlig infusion av 1 mg/timme under upp till 24 timmar.
- En maximal initial intravenös dos på 16 mg spädd i 50-100 ml fysiologisk koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) som infunderas under minst 15 minuter omedelbart före kemoterapi. Den initiala dosen ondansetron kan följas av ytterligare två intravenösa doser på 8 mg (under minst 30 sekunder) eller intramuskulära doser med fyra timmars mellanrum.
- En engångsdos över 16 mg får inte ges på grund av risk för dosberoende ökning av QT-förlängning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Valet av dosregim ska bestämmas av hur svår behandlingens emetogena effekt är. Effekten av ondansetron vid högemetogen kemoterapi kan förstärkas av tillägg av en intravenös engångsdos på 20 mg dexametasonnatriumfosfat administrerat före kemoterapi.

Pediatrisk population:

CINV (illamående och kräkningar i samband med kemoterapi) hos barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar

Dosen vid CINV kan beräknas baserat på kroppsytan (BSA) eller vikt – se nedan. Viktbaserad dosering leder till högre totala dygnsdoser jämfört med BSA-baserad dosering – se avsnitt 4.4 och 5.1.

Ondansetron ska spädas i 50 mg/ml (5 %) glukos eller 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas intravenöst under minst 15 minuter.

Det saknas data från kontrollerade kliniska studier om användningen av ondansetron för prevention av fördröjd eller långvarig CINV. Det saknas data från kontrollerade kliniska studier om användningen av ondansetron för strålbehandlingsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

Dosering baserad på kroppsytta (BSA):

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos på 5 mg/m². Den intravenösa engångsdosen får inte överskrida 8 mg.

Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (tabell 1).

Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 1: BSA-baserad dosering för kemoterapi – barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar

BSA	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg oral lösning efter 12 timmar	2 mg oral lösning var 12:e timme
$\geq 0,6$ m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg oral lösning efter 12 timmar	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

^a Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg.

^b Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Observera! Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.

Dosering efter kroppsvikt:

Viktbaserad dosering leder till högre totala dygnsdoser jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa engångsdosen får inte överskrida 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars mellanrum. Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och fortsätta i upp till 5 dagar. (Tabell 2).

Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 2: Viktbaserad dosering för kemoterapi – barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar

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

^a Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg.

^b Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Observera! Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.

^c En dos på 2 mg kan inte uppnås med tabletterna med styrkan 4 mg eftersom de inte kan delas i två lika stora doser.

Särskilda populationer (alla indikationer)

Äldre:

Hos patienter i åldern 65 till 74 år kan doseringsschemat för vuxna följas. Alla intravenösa doser ska spädas i 50-100 ml fysiologisk koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under 15 minuter.

Hos patienter som är 75 år och äldre ska den initiala intravenösa dosen av ondansetron inte överstiga 8 mg. Alla intravenösa doser ska spädas i 50-100 ml fysiologisk koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under 15 minuter.

Den initiala dosen på 8 mg kan följas upp med ytterligare två intravenösa doser på 8 mg som infunderas under 15 minuter och med minst 4 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

Ondansetron tolereras väl hos patienter över 65 års ålder utan att dosen, doseringsfrekvensen eller administreringsvägen behöver ändras.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV):

Vuxna:

Ondansetron Accordpharma kan ges som en engångsdos på 4 mg administrerat som en intramuskulär eller långsam intravenös injektion vid induktion av anestesi eller som en engångsdos på 16 mg oralt en timme före anestesi.

För behandling av fastställd PONV: En engångsdos på 4 mg administrerat som en intramuskulär eller långsam intravenös injektion rekommenderas.

Pediatrisk population – PONV hos barn i åldern ≥ 1 månad och ungdomar

För prevention av PONV vid allmänkirurgi: hos pediatrika patienter som genomgår kirurgi under generell anestesi kan en engångsdos av ondansetron administreras som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) vid en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.

För behandling av PONV efter kirurgi: hos pediatrika patienter som genomgår kirurgi under generell anestesi kan en engångsdos av ondansetron administreras som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) vid en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

Det saknas data om användning av ondansetron vid behandling av PONV hos barn under 2 års ålder.

Särskilda populationer (alla indikationer)

Äldre:

Det finns begränsad erfarenhet av ondansetron för prevention och behandling av PONV hos äldre men ondansetron tolereras väl hos patienter över 65 år som får kemoterapi.

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Ingen justering av daglig dosering, doseringsfrekvens eller administreringsätt är nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Clearance av ondansetron är signifikant nedsatt och halveringstiden i serum signifikant förlängd hos patienter med måttlig eller gravt nedsatt leverfunktion. Hos sådana patienter bör en total daglig dos på 8 mg inte överskridas.

Patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism:

Elimineringshalveringstiden för ondansetron är inte förändrad hos patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism. Upprepad dosering ger därför inte högre exponering hos denna grupp än hos den allmänna populationen. Ingen ändring av daglig dosering eller doseringsfrekvens är nödvändig.

Administreringssätt

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

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Förskrivare som avser att använda ondansetron för prevention av fördröjt illamående och kräkningar som associeras med kemoterapi eller strålbehandling hos vuxna, ungdomar eller barn ska beakta aktuell praxis och tillämpliga riktlinjer.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot ondansetron eller andra selektiva 5HT₃-receptorantagonister (t.ex. granisetron, dolasetron) 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 förekommit hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5HT₃-receptorantagonister.

Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma dessa som förstadium till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron leder till en dosberoende förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5.1). Efter godkännande för försäljning har dessutom fall av torsade de pointes rapporterats hos patienter som har använt ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör administreras med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla QTc-förlängning, inklusive till patienter med elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Fall av myokardischemi har rapporterats hos patienter som behandlats med ondansetron, framför allt under intravenös administrering. Patienterna ska övervakas under och efter administrering av ondansetron med avseende på symtom på myokardischemi. Vid utveckling av myokardischemi efter ondansetroninjektion kan medicinsk behandling vara nödvändig (se avsnitt 4.8).

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetron administreras.

Det finns rapporter efter godkännande för försäljning som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare [SSRI-preparat] och serotonin- och noradrenalin återupptagshämmare [SNRI-preparat]). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga medel är kliniskt motiverat rekommenderas lämplig observation av patienten.

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

Hos patienter med adenotonsillär kirurgi kan prevention av illamående och kräkningar med ondansetron maskera dold blödning. Således ska dessa patienter övervakas noggrant efter administrering av ondansetron.

Pediatrik population:

Pediatrika patienter som får ondansetron samtidigt med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant för nedsatt leverfunktion.

Kemoterapiinducerat illamående eller kräkningar: När dosen beräknas baserat på mg/kg och tre doser ges med 4 timmars mellanrum kommer den totala dygnsdosen att bli högre än om en engångsdos på 5 mg/m² ges följt av en oral dos. Någon jämförelse av effekten mellan dessa två doseringsregimer har inte undersökts i kliniska studier. En jämförande cross-over-studie tyder på likartad effekt för båda regimerna (se avsnitt 5.1).

Hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller 3,60 mg natrium per ml, motsvarande 0,18 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga belägg för att ondansetron vare sig inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel som vanligtvis administreras samtidigt. Specifika studier har visat att det inte finns några interaktioner när ondansetron administreras samtidigt med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P 450-enzym: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. På grund av att många enzym kan metabolisera ondansetron kompenseras enzymhämmning eller minskad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetisk CYP2D6-brist) normalt av andra enzym och förändring av total clearance av ondansetron eller behov av dosjustering förväntas vara liten.

Försiktighet bör iakttas vid samtidig användning av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervall och/eller orsakar elektrolyttrubbningar (se avsnitt 4.4.).

Användning av ondansetron samtidigt med QT-förlängande läkemedel kan leda till ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron och kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner som doxorubicin, daunorubicin eller trastuzumab), antibiotika (t.ex. erytromycin), svampmedel (t.ex. ketokonazol), antiarytmika (t.ex. amiodaron) och betablockerare (t.ex. atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4.).

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI- och SNRI-preparat): Efter godkännande för försäljning har det förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonergt syndrom (som omfattar förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI- och SNRI-preparat) (se avsnitt 4.4.).

Apomorfin: Samtidig användning av apomorfinhydroklorid är kontraindicerad baserat på rapporter om kraftig hypotoni och medvetlöshet när ondansetron administrerades tillsammans med apomorfinhydroklorid.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin: Hos patienter som behandlas med potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oralt clearance för ondansetron och blodkoncentrationerna av ondansetron minskade.

Tramadol: Data från mindre studier indikerar att ondansetron kan minska den analgetiska effekten av tramadol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka 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 studierna 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

Tester har visat att ondansetron passerar över i mjölk hos lakterande djur. Därför bör kvinnor som behandlas med ondansetron inte amma sina barn.

Fertilitet

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

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. Psykomotoriska tester har visat att ondansetron inte påverkar prestanda eller orsakar sedering. Inga negativa effekter på sådana aktiviteter förväntas utifrån ondansetrans farmakologi.

4.8 Biverkningar

Biverkningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: 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 ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar fastställdes generellt från kliniska studiedata. Förekomsten vid placebo har beaktats. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar fastställdes generellt från spontana data efter godkännande för försäljning.

Följande frekvenser är beräknade vid rekommenderade standarddoser för ondansetron.

Biverkningsprofilerna hos barn och ungdomar var jämförbara med den som sågs hos vuxna.

Immunsystemet

Sällsynta: Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk.

Mindre vanliga: Krampanfall, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi)⁽¹⁾.

Sällsynta: Yrsel huvudsakligen under snabb i.v. administrering.

Ögon

Sällsynta: Övergående synstörningar (t.ex. dimsyn) huvudsakligen under i.v. administrering.

Mycket sällsynta: Övergående blindhet, huvudsakligen under i.v. administrering⁽²⁾.

Hjärtat

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

Sällsynta: QTc-förlängning (inklusive torsade de pointes).

Ingen känd frekvens: Myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: Värmekänsla eller rodnad.

Mindre vanliga: Hypotoni.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hicka.

Magtarmkanalen

Vanliga: Förstoppning.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Asymtomatiskt förhöjda värden på leverfunktionstester ⁽³⁾.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: Toxiska hudutslag inklusive toxisk epidermal nekrolys.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Lokala i.v. reaktioner vid injektionsstället.

1. Observerade utan definitiva tecken på ihållande kliniska komplikationer.
2. Huvuddelen av fallen av blindhet som rapporterades försvann inom 20 minuter. De flesta patienter hade fått kemoterapeutiska medel, vilka inkluderade cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.
3. Dessa biverkningar observerades som 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

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

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

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. Vid överdosering rekommenderas EKG-övervakning.

Pediatrisk population

Pediatriska fall som överensstämmer med serotoninerg syndrom har rapporterats efter oavsiktlig oral överdosering av ondansetron (uppskattat 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 och därför ska lämplig 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 att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte eftersom ondansetrons antiemetiska effekt gör att sannolikheten att patienten svarar på behandlingen är liten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin (5HT₃)-receptorantagonister, ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent, mycket selektiv 5HT₃-receptorantagonist. Dess exakta verkningsmekanism vid kontrollen av illamående och kräkningar är inte känd.

Kemoterapeutiska medel och strålbehandling kan inducera frisättning av 5HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala afferenta nerver via 5HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar denna reflex.

Aktivering av vagala afferenta nerver kan också orsaka frisättning av 5HT i area postrema, lokaliserad på botten av fjärde ventrikeln, vilket kan vara en central mekanism till illamående. Ondansetrons effekt vid illamående inducerad av kemoterapi och strålbehandling beror sannolikt på 5HT₃-receptorantagonism i neuron lokaliserade i både det perifera och centrala nervsystemet.

Ondansetrons verkningsmekanism vid postoperativt illamående och kräkningar är okänd men kan vara densamma som vid cytotoxiskt inducerad illamående och kräkning.

Ondansetrons roll vid opiatinducerad emes är ännu inte fastställd.

Farmakodynamisk effekt

Ondansetron förändrar inte plasmakoncentrationer av prolaktin.

QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossoverstudie med positiv 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 % KI) 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 % KI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) millisekunder. I studien registrerades inga QTcF-mätningar större än 480 msek och ingen QTcF-förlängning var större än 60 msek. Inga signifikanta förändringar sågs för uppmätta elektrokardiografisk RS- eller ORS-intervall.

Pediatrisk population

CINV

Effekten av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av cancerkemoterapi i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar patienterna fick kemoterapi fick de antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst och ondansetron 4 mg oralt efter 8 till 12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst och placebo oralt efter 8 till 12 timmar. Efter kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral lösning två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig kontroll av kräkningarna på kemoterapins värsta dag uppnåddes till 49 % (5 mg/m² intravenöst och ondansetron 4 mg oralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst och placebo oralt). Det var ingen skillnad i den totala incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

En dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldern 1 till 17 år visade fullständig behandlingskontroll av kräkningar på kemoterapins värsta dag hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron administrerades intravenöst i en dos på 5 mg/m² tillsammans med 2-4 mg dexametason oralt.
- 71 % av patienterna när ondansetron administrerades som oral lösning vid en dos på 8 mg tillsammans med 2-4 mg dexametason oralt de dagar kemoterapi gavs.

Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral lösning två 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 åldern 6 till 48 månader i en öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3AB40320). Alla barn fick tre doser ondansetron 0,15 mg/kg intravenöst som administrerades 30 minuter före påbörjad kemoterapi och därefter 4 respektive 8 timmar efter den första dosen. Fullständig kontroll 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 doser ondansetron på 4 mg för barn i åldern < 12 år och 8 mg för barn i åldern ≥ 12 år (totalt antal barn, n=28). Fullständig kontroll av kräkningar uppnåddes hos 42 % av patienterna.

PONV

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

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har utförts på 1469 manliga och kvinnliga patienter (i åldrarna 2 till 12 år) som fick generell anestesi. Patienterna randomiserades till antingen intravenösa engångsdoser av ondansetron (0,1 mg/kg för pediatrika patienter som vägde 40 kg eller mindre och 4 mg till barn som vägde mer än 40 kg, antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet administrerades under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter anestesiiinduktion. Ondansetron var signifikant mer effektivt att förebygga illamående och kräkningar än placebo. Resultaten av dessa studier summeras i tabell 3.

Tabell 3. Prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn – Behandlingssvar under en 24-timmarsperiod.

Studie	Resultatmått	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 med kräkning, ingen akut behandling och ingen som lämnade

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral tillförsel absorberas ondansetron passivt och fullständigt från mag-tarmkanalen och genomgår förstapassagemetabolism. Maximala plasmakoncentrationer på omkring 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timme efter intag av en dos på 8 mg. För doser över 8 mg ökar ondansetrons systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen, vilket kan tyda på en minskning i

förstapassagemetabolism vid högre orala doser. Genomsnittlig biotillgänglighet hos friska manliga försökspersoner, efter oral administrering av en tablett på 8 mg, är cirka 55 % till 60 %.

Biotillgängligheten efter en oral dos är något förhöjd i samband med födointag men opåverkad av antacida.

En intravenös infusion av 4 mg ondansetron given under 5 minuter resulterar i maximala plasmakoncentrationer på cirka 65 ng/ml. Efter intramuskulär administrering av ondansetron uppnås maximala plasmakoncentrationer på cirka 25 ng/ml inom 10 minuter från injektionen.

Distribution

Dispositionen av ondansetron efter oral, intramuskulär (i.m.) och intravenös (i.v) dosering till vuxna är likartad en terminal halveringstid på cirka 3 timmar och steady-state distributionsvolym på cirka 140 liter. Motsvarande systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondansetron. Ondansetron är inte i hög grad bundet till protein (70-76 %).

Eliminering

Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst via hepatisk metabolism genom flera enzymatiska vägar. Mindre än 5 % av absorberad dos utsöndras i oförändrad form i urinen. Frånvaro av enzymet CYP2D6 (debrisoquinpolymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron.

De farmakokinetiska egenskaperna för ondansetron är oförändrade vid upprepad dosering.

Särskilda patientpopulationer

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

Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 4 månader (n=19) som genomgått kirurgi, var viktnormaliserad clearance cirka 30 % lägre än hos patienter i åldern 5 till 24 månader (n=22) men jämförbar med patienterna i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden för patientpopulationen i åldern 1 till 4 månader rapporterades vara i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersintervallen 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar för patientpopulationen 1 till 4 månader kan delvis förklaras av att nyfödda och spädbarn har en högre andel vatten i kroppen samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron.

Hos pediatrika patienter i åldern 3 till 12 år som genomgår elektiv kirurgi med generell anestesi var de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolymen av ondansetron reducerade jämfört med värdena hos vuxna patienter. Båda parametrarna ökade linjärt med vikten, och från 12 års ålder närmade de sig värdena för unga vuxna. När värden för clearance och distributionsvolym normaliserades med avseende på kroppsvikt var värdena för dessa parametrar likvärdiga mellan de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektiv vid normalisering av systemisk exponering hos pediatrika patienter.

En populationsfarmakokinetisk analys gjordes på 428 personer (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Utifrån denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) för ondansetron efter oral eller intravenös dosering hos barn och ungdomar jämförbar med vuxna, med undantag för spädbarn i åldern 1 till 4 månader. Volym var relaterad till ålder och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt, men inte till ålder, med undantag för spädbarn i åldern 1 till 4 månader. Det är svårt att konkludera om det var en ytterligare minskning av clearance relaterad till spädbarn i åldern 1 till 4 månader eller bara naturliga variationer på grund av det låga antalet försökspersoner studerade i denna åldersgrupp. Eftersom patienter yngre än 6 månader bara kommer att få en engångsdos vid PONV, är en minskad clearance troligen inte kliniskt relevant.

Äldre

I tidiga fas I-studier på friska, frivilliga äldre observerades en liten åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron. Bred interindividuell variation resulterade

emellertid i betydande överlappning av farmakokinetiska parametrar mellan unga (< 65 år) och äldre patienter (≥ 65 år) och inga generella skillnader i säkerhet och effekt mellan unga och äldre cancerpatienter inskrivna i kliniska prövningar av CINV observerades för att stödja en annan doseringsrekommendation för äldre.

Baserat på senare plasmakoncentrationer av ondansetron och exponering-respons-modellering är en större effekt på QTcF att förvänta hos patienter ≥ 75 år jämfört med unga vuxna. Specifik doseringsinformation finns för patienter över 65 år respektive 75 års ålder för i.v. dosering.

Kön

Könsskillnader sågs i dispositionen av ondansetron. Kvinnor uppvisade en större hastighet och grad av absorption efter en oral dos samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerad för vikt).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) är både systemisk clearance och distributionsvolym nedsatt efter i.v. administrering av ondansetron, vilket resulterar i en lätt men, kliniskt obetydlig ökning av elimineringshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med gravt nedsatt njurfunktion som behövde regelbunden hemodialys (studerade mellan dialystillfällena) visade att ondansetrons farmakokinetik i huvudsak var oförändrad efter i.v. administrering.

Nedsatt leverfunktion

Efter oral, intravenös eller intramuskulär dosering till patienter med gravt nedsatt leverfunktion är ondansetrons systemiska clearance markant nedsatt med förlängd elimineringshalveringstid (15-32 timmar) och en oral biotillgänglighet som närmar sig 100 % till följd av nedsatt presystemisk metabolism. Farmakokinetiken för ondansetron efter administrering som ett suppositorium har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

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

En studie på klonade humana kardiella jonkanaler har visat att ondansetron har potentialen att påverka hjärtats repolarisation via blockad av hERG kaliumkanaler.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumcitrat
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Saltsyra, koncentrerad (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Injektion

Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

Infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet för spädd lösning har påvisats för 7 dagar vid 25 °C och 2-8 °C i med de lösningar som anges i avsnitt 6.6

Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden före användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8 °C, om inte spädning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Läkemedlet tillhandahålls i en bärnstensfärgad spruta med graderingsmarkering i vitt (gradering per 0,1 ml).

2 ml:

2,25 ml förfylld spruta av bärnstensfärgat glas (typ I) med kolvpropp (bromobutylgummi) och kolvstång.

4 ml:

5,0 ml förfylld spruta av bärnstensfärgat glas (typ I) med kolvpropp (bromobutylgummi) och kolvstång.

Förpackningsstorlekar: 1 förfylld spruta
5 förfyllda sprutor
10 förfyllda sprutor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ondansetron Accordpharma får endast blandas med följande rekommenderade infusionslösningar:

Natriumklorid för intravenös infusion 9 mg/ml
Glukos för intravenös infusion 50 mg/ml
Mannitol för intravenös infusion 100 mg/ml
Ringer infusionslösning
Kaliumklorid 3 mg/ml och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) för intravenös infusion
Kaliumklorid 3 mg/ml och glukos 50 mg/ml för intravenös infusion

Stabiliteten för Ondansetron Accordpharma efter spädning med rekommenderade infusionsvätskor har påvisats i koncentrationer på 0,016 mg/ml och 0,64 mg/ml.

Kompatibilitetsstudier har skett på infusionspåsar av polyvinylklorid med administreringsset polyvinylklorid, infusionspåsar av polyeten och glasflaskor av typ 1. Spädningar av Ondansetron Accordpharma i 100 mg/ml mannitolinjektion, Ringers lösning, 3 mg/ml kaliumklorid- och 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridinjektion, 3 mg/ml kaliumklorid- och 50 mg/ml glukosinjektion, 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid- och 50 mg/ml glukosinjektion har visat sig vara stabila i infusionspåsar av

polyvinylklorid och administreringsset av polyvinylklorid, infusionspåsar av polyeten och glasflaskor av typ 1.

Kompatibilitet med andra läkemedel: Ondansetron Accordpharma kan administreras som intravenös infusion med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid och 50 mg/ml glukosinjektion vid 1 mg/timme, t.ex. från en infusionspåse eller sprutpump. Följande läkemedel kan administreras via Y-kopplingen på Ondansetron Accordpharma administreringsset för ondansetronkoncentrationer på 16 till 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) administrerat under en till åtta timmar.

Karboplatin: Koncentrationer i intervallet 0,18 mg/ml till 9,9 mg/ml (t.ex. 90 mg i 500 ml till 990 mg i 100 ml), administrerat under tio minuter till en timme.

Etoposid: Koncentrationer i intervallet 0,14 mg/ml till 0,25 mg/ml (t.ex. 72 mg i 500 ml till 250 mg i 1 liter), administrerat under trettio minuter till en timme.

Ceftazidim: Doser i intervallet 250 mg till 2 000 mg beredda med vatten för injektionsvätskor enligt tillverkarens rekommendation (t.ex. 2,5 ml för 250 mg och 10 ml för 2 g ceftazidim) och administrerat som en intravenös bolusinjektion under cirka fem minuter.

Cyklofosfamid: Doser i intervallet 100 mg till 1 g beredda med vatten för injektionsvätskor, 5 ml per 100 mg cyklofosfamid, enligt tillverkarens rekommendation och administrerat som en intravenös bolusinjektion under cirka fem minuter.

Doxorubicin: Doser i intervallet 10-100 mg beredda med vatten för injektionsvätskor, 5 ml per 10 mg doxorubicin, enligt tillverkarens rekommendation och administrerat som en intravenös bolusinjektion under cirka fem minuter.

Dexametason: 20 mg dexametasonnatriumfosfat kan administreras som en långsamt intravenös injektion under 2-5 minuter via Y-kopplingen på infusionssetet som administrerar 8 eller 16 mg ondansetron spätt i 50-100 ml av en kompatibel infusionsvätska under cirka 15 minuter. Kompatibilitet mellan dexametasonnatriumfosfat och ondansetron har påvisats vilket stöder administrering av dessa läkemedel via samma administreringsset som leder till koncentrationer i slangen på 32 mikrogram-2,5 mg/ml för dexametasonnatriumfosfat och 8 mikrogram-0,75 mg/ml för ondansetron.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning (även efter spädning). Endast klara lösningar som praktiskt taget är fria från synliga partiklar ska användas.

Spädda lösningar ska skyddas mot ljus.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras 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

4 mg 58696
8 mg 60474

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-11-23/2025-02-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-07-30