

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller:

Ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 2 mg ondansetron.

Varje ampull med 2 ml innehåller 4 mg ondansetron.

Varje ampull med 4 ml innehåller 8 mg ondansetron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös lösning.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

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

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

Pediatrisk population:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

För intravenös injektion eller som intravenös infusion efter spädning.

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

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

Vuxna

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

Emetogen kemoterapi och strålbehandling

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

Den rekommenderade intravenösa dosen av ondansetron är 8 mg administrerat som en långsam intravenös injektion under minst 30 sekunder omedelbart före behandling.

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

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

Högemetogen kemoterapi

t.ex. hög dos av cisplatin:

Ondansetron Fresenius Kabi kan ges som en singeldos på 8 mg givet intravenöst omedelbart före kemoterapi.

Doser högre än 8 mg och upp till maximalt 16 mg ondansetron får endast ges som intravenös infusion utspädd i 50 – 100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 % w/v) eller annan kompatibel infusionsvätska och infunderas under minst 15 minuter. En singeldos på mer än 16 mg får inte ges på grund av ökad risk för dosberoende QT-förlängning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1).

Vid högemetogen kemoterapi kan en dos på 8 mg ges som långsam intravenös injektion under minst 30 sekunder följt av antingen två ytterligare intravenösa doser på 8 mg med 2–4 timmars mellanrum eller en kontinuerlig infusion med 1 mg/timme i upp till 24 timmar.

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

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

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

Pediatrisk population:

CINV hos barn 6 månader och äldre samt ungdomar:

Dosering för CINV kan räknas ut baserat på kroppsytan (body surface area, BSA) eller vikt – se nedan. I kliniska studier på barn gavs ondansetron som intravenös infusion utspädd i 25 – 50 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) under minst 15 minuter.

Viktbaserad dosering ger högre daglig total dos än BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4). Ondansetron Fresenius Kabi ska spädas med 50 mg/ml glukoslösning eller 9 mg/ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och ges under minst 15 minuter.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier av Ondansetron Fresenius Kabi för profylax av kemoterapi-inducerad fördröjt eller förlängt illamående och kräkningar.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier av användning av Ondansetron Fresenius Kabi för radioterapi-inducerat illamående och kräkningar hos barn.

BSA-baserad dosering:

Ondansetron Fresenius Kabi ska ges omedelbart före kemoterapi som en singeldos intravenöst på 5 mg/m². Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

Oral dosering kan starta 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar. Se tabell 1 nedan.

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

Tabell 1: BSA-doserad dosering vid kemoterapiinducerat illamående och kräkningar - barn ≥ 6 månader och ungdomar^a

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

a Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga

b Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

Kroppsviktbaserad dosering:

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

Ondansetron Fresenius Kabi ska ges omedelbart före kemoterapi som en singeldos intravenöst på 0,15 mg/kg. Den intravenösa singeldosen får inte överstiga 8 mg.

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

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

Tabell 2: Kroppsviktbaserad dosering vid kemoterapiinducerat illamående och kräkningar - barn ≥ 6 månader och ungdomar^a

Kroppsvikt	Dag 1 ^{b, c}	Dag 2-6 ^c
≤ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme	2 mg sirap var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v.	4 mg sirap eller tablett var

	var 4:e timme	12:e timme
--	---------------	------------

a Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga

b Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

Äldre:

För patienter mellan 65 och 74 års ålder kan doseringen för vuxna följas. Alla intravenösa doser ska spädas med 50–100 ml koksaltlösning 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 koksaltlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas över 15 minuter. Den initiala dosen på 8 mg kan följas av två ytterligare 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 av Ondansetron Fresenius Kabi reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion. Hos dessa patienter bör en total daglig dos på 8 mg inte överskridas.

Patienter med nedsatt spartein-/debrisoquin-metabolism

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

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Vuxna:

Förebyggande av PONV

För att förebygga postoperativt illamående och kräkningar är den rekommenderade dosen Ondansetron Fresenius Kabi en engångsdos på 4 mg som långsam intravenös injektion under minst 30 sekunder vid inducering av anestesi.

Behandling av PONV

För behandling av PONV rekommenderas en engångsdos på 4 mg som långsam intravenös injektion under minst 30 sekunder.

Pediatrisk population:

Postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad och ungdomar

För att förebygga PONV i pediatrika patienter som har genomgått kirurgi under allmän anestesi kan en engångsdos Ondansetron Fresenius Kabi administreras som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) av 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, under eller efter inducering av anestesi.

För behandling av PONV efter kirurgi i pediatrika patienter som har genomgått kirurgi under allmän anestesi kan en engångsdos Ondansetron Fresenius Kabi administreras som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) av 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

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

Äldre:

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

Särskilda patientgrupper

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 Fresenius Kabi signifikant lägre och halveringstid i serum märkbart förlängd. Dygnsdosen hos dessa patienter bör ej överskrida 8 mg (oralt eller parenteralt).

Patienter med nedsatt spartein-/debrisoquin-metabolism

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

4.3 Kontraindikationer

Samtidig användning av apomorfin (se avsnitt 4.5).

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt (se avsnitt 5.1). Dessutom har fall av Torsade de Pointes rapporterats efter marknadsföring hos patienter som använder ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör administreras med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla ett förlängt QTc, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, 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. Hos vissa patienter, särskilt vid intravenös administration, uppkom symtomen direkt efter administrering av ondansetron. Patienter bör uppmärksammas på tecken och symtom på myokardischemi.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetronadministration.

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

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

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull (2 ml, 4 ml), d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrisk population:

Pediatriska patienter som fick ondansetron tillsammans med hepatotoxiska kemoterapeutiska medel bör övervakas noga för nedsatt leverfunktion.

CINV

Vid beräkning av dosen baserad på mg/kg och administrering av tre doser med 4 timmars intervall, kommer den totala dagliga dosen vara högre än om en enda dos på 5mg/m² följt av en oral dos ges. Den jämförande effekten av dessa två olika doseringar har inte undersökts i kliniska prövningar. Jämförelser mellan studier indikerar liknande effekt för båda regimerna (se avsnitt 5.1)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

Apomorfin

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

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

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

Tramadol

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

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

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning:

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

Fertilitet

Det finns ingen information om effekterna av ondasetron för fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I psykomotoriska tester försämrar inte ondasetron prestanda eller orsakar sedering. Inga menliga effekter på sådana aktiviteter förutses med hänsyn till farmakologin hos ondasetron.

4.8 Biverkningar

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

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

<u>Mycket vanliga</u> $\geq 1/10$	<u>Vanliga</u> $\geq 1/100$ till $<1/10$	<u>Mindre vanliga</u> $\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$	<u>Sällsynta</u> $\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$	<u>Mycket sällsynta</u> $<1/10\ 000$	<u>Ingen känd frekvens</u>
Immunsystemet					
			Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi ¹		
Centrala och perifera nervsystemet					
Huvudvärk.		Kramper, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi) ²	Yrsel vid snabb intravenös administrering		
Ögon					
			Övergående synstörningar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid intravenös administrering	Övergående blindhet huvudsakligen vid intravenös administrering. ³	
Hjärtat					

<u>Mycket vanliga</u> ≥1/10	<u>Vanliga</u> ≥1/100 till <1/10	<u>Mindre vanliga</u> ≥1/1 000 till <1/100	<u>Sällsynta</u> ≥1/10 000 till <1/1 000	<u>Mycket sällsynta</u> <1/10 000	<u>Ingen känd frekvens</u>
		Arytmi, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, bradykardi	QTc-förlängning (inklusive Torsade de pointes)		Myokard-iskemi (se avsnitt 4.4)
Blodkärl					
	Känsla av värme eller rodnad	Hypotension			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					
		Hicka			
Magtarmkanalen					
	Förstoppning.				
Lever och gallvägar					
		Asymtomatisk förhöjning av leverfunktionstest ⁴			
Hud och subkutan vävnad					
				Toxiska hudutslag (inklusive toxisk epidermal nekrolys)	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					
	Lokala reaktioner vid injektionsstället särskilt vid upprepad administrering				

¹Anafylaxi kan vara livshotande. Överkänslighetsreaktioner har också observerats hos patienter som har visat dessa symtom med andra receptorselektiva 5HT₃-antagonister.

²Observerats utan definitiva tecken på bestående kliniska följdtilstånd.

³Majoriteten av rapporterade fall av blindhet försvann inom 20 minuter. De flesta hade fått kemoterapeutiska medel, inklusive cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

⁴Dessa händelser observerades vanligen hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter godkännande av läkemedlet. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

4.9 Överdosering

Symtom och tecken

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

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

Pediatrisk population

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

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron, därför skall symtomatisk och understödande behandling ges vid behov i fall av misstänkt överdosering.

Användningen av ipecacuanha att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte, eftersom patienter sannolikt inte skulle svara på grund av ondansetrans antiemetiska effekt.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Ondansetron är en potent, mycket selektiv 5HT₃-receptorantagonist. Den exakta verkningsmekanismen för den antiemetiska effekten är inte känd. Kemoterapeutiska medel och strålbehandling kan orsaka frisättning av 5-HT i tunntarmen, vilket sätter igång en kräkreflex genom aktivering av vagala afferenter via 5HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktivering av vagala afferenter kan också orsaka frisättning av 5-HT i area postrema som finns i fjärde ventrikels golv, vilket kan framkalla illamående genom en central mekanism. Effekten av ondansetron för behandling av illamående och kräkningar på grund av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling beror antagligen på den antagonistiska effekten på 5HT₃-receptorer på neuron belägna både i det perifera och centrala nervsystemet. Verkningsmekanismen vid postoperativt illamående och kräkningar är inte känd men kan vara liknande den vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.

Ondansetron förändrar inte koncentrationen av prolaktin i plasma.
Ondansetrans roll vid användning mot opiatinducerat illamående har ännu inte fastställts.

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

Pediatrisk population

CINV

Effekten av ondansetron vid kontroll av emes och illamående som orsakas av kemoterapi bedömdes i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar kemoterapi gavs fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt efter 8–12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt efter 8–12 timmar. Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig kontroll av emes på värsta dagen av kemoterapi var 49 % (5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt). Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Det fanns ingen skillnad i den totala förekomsten eller typ av biverkningar mellan de två behandlingsgrupperna.

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

- 73 % av patienterna när ondansetron gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m² tillsammans med 2 till 4 mg dexametason oralt
- 71 % av patienterna när ondansetron gavs som sirap i en dos av 8 mg tillsammans med 2 till 4 mg dexametason oralt på de dagarna med kemoterapi.

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

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

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

PONV

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

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

Tabell 3 Förebyggande och behandling av PONV hos pediatrika patienter - Behandlingssvar över 24 timmar

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

CR = ingen emes, räddningsmedicin eller utsättningssymtom

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade vid upprepad dosering. Någon direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte visats.

Absorption

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

Distribution

Fördelningen av ondansetron efter oral, intramuskulär (IM) och intravenös (IV) administrering är likartad med en distributionsvolym vid steady state på ca 140 l. Den systemiska exponeringen vid IM och IV administrering av ondansetron är likvärdig. Ondansetron har inte hög proteinbindningsgrad (70–76 %).

Biotransformation

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

Eliminering

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

Särskilda patientpopulationer

Könsskillnader

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

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

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

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

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

Äldre

Tidiga fas I-studier på friska frivilliga äldre visade en liten åldersrelaterad minskning av clearance och ökning av halveringstiden för ondansetron. Stora individuella skillnader resulterade dock i en påtaglig överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (<65 års ålder) och äldre (≥ 65 års ålder) individer och inga generella skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska studier på CINV för att stödja annan dosering för äldre. Nyare plasmakoncentrationssmodeller och dos-responsmodeller för ondansetron förutspår en större effekt på QTcF för patienter ≥ 75 års ålder jämfört med unga vuxna. Det finns särskild intavenös doseringsinformation för patienter över 65 års ålder och över 75 års ålder (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data baserat på konventionella studier med avseende på säkerhet, farmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogenicitet samt reproduktionstoxicitet visade inte på någon särskild risk för människa.

Ondansetron och dess metaboliter ackumulerades i mjölken hos råttor i mjölk/plasma-förhållandet 5.2:1.

En studie med klonade humana jonkanaler från hjärta visar att ondansetron har förmåga att påverka repolariseringen i hjärtat genom blockad av hERG-kaliumkanaler. Resultatens kliniska relevans är oklar.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Natriumcitratdihydrat
Citronsyramonohydrat
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ondansetron Fresenius Kabi bör inte administreras i samma spruta eller infusion som något annat läkemedel.

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad

4 år

Injektion

Efter öppnande ska läkemedlet användas omedelbart.

Infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet har visats i 48 timmar vid 25 °C med de lösningar som anges i avsnitt 6.6.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska infusionsvätskan användas omedelbart. Om den ej används omedelbart är användaren ansvarig för lagringstider och förhållanden före användning. Dessa skall normalt inte överskrida 24 timmar vid 2 °C - 8 °C, om inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Utspädd lösning ska förvaras i skydd från ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaring av utspädd läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinliga glasampuller typ I.

2 ml:

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 ampuller.

4 ml:

Förpackningsstorlekar: 1, 5 och 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering

All oanvänd produkt eller överblivet material ska kasseras i enlighet med lokala krav.

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml kan spädas med följande infusionsvätskor:

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

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

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

Ringers laktatlösning

Utspädd lösning ska skyddas från ljus.

Observera:

Ondansetron Fresenius Kabi injektionsampuller bör inte autoklaveras.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23303

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2006-08-25

Datum för den senaste förnyelsen: 2010-03-07

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-01