

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Hameln 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller:

Ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 2 mg ondansetron.

1 ampull med 2 ml innehåller 4 mg ondansetron.

1 ampull med 4 ml innehåller 8 mg ondansetron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ondansetron är indicerat för profylax och behandling av illamående och kräkningar orsakade av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling samt för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrisk population

Ondansetron är indicerat för behandling av illamående och kräkning orsakade av kemoterapi (CINV) hos barn ≥ 6 månader, och för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar PONV i barn ≥ 1 månad.

4.2 Dosering och administreringssätt

För intravenös injektion eller för intravenös infusion efter utspädning.

För anvisningar gällande utspädning före administrering, se avsnitt 6.6.

Förskrivare som avser att använda ondansetron för prevention av fördröjt eller ihållande illamående och kräkningar i samband med kemoterapi och strålbehandling hos vuxna, ungdomar eller barn bör beakta gällande praxis och tillbörliga riktlinjer.

Illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi eller strålbehandling

Vuxna

Den emetogena potentialen av cancerbehandlingen varierar beroende på dosering och kombinationer av kemoterapeutika och strålbehandling. Dosintervallet för ondansetron injektions-/infusionsvätska, lösning är 8-32 mg per dag och lämplig dos väljs enligt anvisningarna nedan.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling

Till patienter som får emetogen kemoterapi eller strålbehandling kan ondansetron ges intravenöst eller via andra administreringssätt. Denna produkt är dock avsedd endast för intravenös användning. Den rekommenderade intravenösa dosen av ondansetron är 8 mg som en långsam injektion (minst 30 sekunder) eller som kortvarig infusion under 15 minuter, omedelbart före behandling, efterföljt av behandling med andra administreringssätt än intravenös administrering.

Behandling med andra beredningsformer än intravenösa sådana rekommenderas för att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna.

Högemetogen kemoterapi

Till de patienter som får högemetogen kemoterapi, t.ex. högdos cisplatin, kan ondansetron ges intravenöst eller via andra administreringssätt. Denna produkt är dock avsedd endast för intravenös användning.

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

- En engångsdos på 8 mg som långsam intravenös injektion under (minst 30 sekunder) omedelbart före kemoterapi
- En dos på 8 mg som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) eller som kortvarig intravenös infusion under 15 minuter omedelbart före kemoterapi, följt av ytterligare två intravenösa doser på 8 mg med två till fyra timmars mellanrum eller av en kontinuerlig infusion på 1 mg/timme i upp till 24 timmar.
- En intravenös maximal startdos på 16 mg utspädd i 50-100 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) eller annan kompatibel infusionsvätska (se kompatibilitet med andra infusionsvätskor under avsnitt 6.6) infunderad under minst 15 minuter omedelbart före kemoterapi. Startdos kan följas av ytterligare två intravenösa doser på 8 mg (under minst 30 sekunder) med fyra timmars mellanrum. 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).

Valet av dosregim ska bestämmas utifrån hur pass kraftig kemoterapins emetogena effekt är.

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

För att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna ska behandling med ondansetron fortsätta med andra, icke-intravenösa läkemedelsformer efter genomförd kemoterapi.

Pediatrik population

CINV hos barn $\geq$ 6 månader samt ungdomar:

Dosering för CINV kan beräknas baserat på kroppsytan (BSA) eller vikt, se nedan. Viktbaserad dosering leder till högre totala dygnsdoser jämfört med dosering baserade på kroppsytan. (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ondansetron injektionsvätska, lösning skall spädas i en 5 % glukos- eller 0,9 % koksalts- eller annan jämförbar infusionslösning (se avsnitt 6.6) och ges som intravenös infusion under minst 15 minuter. Det saknas data från kontrollerade kliniska prövningar på användning av ondansetron i förebyggande syfte av fördröjd eller ihållande CINV. Det saknas data från

kontrollerade kliniska prövningar på användning av ondansetron för strålningsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

Dosering baserad på kroppsytan:

Ondansetron ska administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös enkeldos på 5 mg/m². Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg.

Peroral dosering kan påbörjas tolv timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (Tabell 1).

Den totala dygnsdosen får inte överskrida vuxendosering om 32 mg.

Tabell 1: Dosering baserad på kroppsytan vid kemoterapi – barn ≥ 6 månader och ungdomar

Kroppsytan	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg oral lösning efter 12 timmar	2 mg oral lösning var 12:e timme
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg oral lösning eller tablett 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 dygnsdosen får inte överskrida vuxendosen om 32 mg

Dosering efter kroppsvikt:

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

Ondansetron skall administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös enkeldos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa dosen får inte överskrida 8 mg. Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4-timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överskrida vuxendosen på 32 mg.

Peroral dosering kan påbörjas tolv timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (Tabell 2).

Tabell 2: Dosering baserad på vikt vid kemoterapi – barn ≥ 6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	2 mg oral lösning var 12:e timme
$> 10 \text{ kg}$	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg 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 dygnsdosen får inte överskrida vuxendoseringen om 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).

Se också ”Särskilda patientgrupper”.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Prevention av PONV

Vuxna: För prevention av PONV kan ondansetron ges som intravenös injektion eller via andra administreringsätt.

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

Behandling av befintlig PONV

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

Pediatrisk population

PONV hos barn ≥ 1 månad och ungdomar:

För prevention av PONV hos pediatriska patienter som ska genomgå kirurgi under allmän anestesi ska en enkeldos ondansetron ges som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg, antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.

För behandling av PONV hos pediatriska patienter efter kirurgi under allmän anestesi, ska en enkeldos ondansetron ges som en långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i en dos om 0,1mg/kg upp till max 4mg.

Det saknas data på användning av ondansetron vid behandling av PONV hos barn under 2 år.

För behandling av befintlig PONV hos pediatriska patienter kan ondansetron ges som långsam intravenös injektion med en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

Äldre

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

Se också ”Särskilda patientgrupper”.

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av daglig dos, dosintervall eller administreringsätt är nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisokin

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot andra selektiva 5-HT₃-receptorantagonister (t.ex. granisetron, dolasetron) eller mot något av hjälpämnen listat i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-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 administrering, uppträdde symtom omedelbart efter administrering av ondansetron. Patienterna 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.

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

I sällsynta fall har övergående EKG-förändringar inklusive förlängning av QT-intervallet rapporterats hos patienter som använt Zofran. Efter marknadsintroduktion har fall av Torsade de Pointes rapporterats hos patienter som använt Zofran. Hos patienter som har eller skulle kunna utveckla förlängning av QTc-intervallet ska Zofran användas med försiktighet. Dessa tillstånd inkluderar elektrolytrubbningar, medfött långt QT-syndrom eller användning av andra läkemedel som orsakar QT-förlängning. Därför bör försiktighet iakttas hos patienter med hjärtrytm- eller ledningsstörningar i hjärtat, hos patienter som behandlas med antiarytmika eller betablockerare läkemedel och patienter med betydande obalans av elektrolyter.

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

Pediatrisk population

Pediatriska patienter som får ondansetron tillsammans med hepatotoxisk kemoterapi skall övervakas noggrant för nedsatt leverfunktion.

CINV

Om dosen beräknas som mg/kg och ges vid tre tillfällen med 4-timmars intervall, kommer den totala dygnsdosen bli högre än om en enkeldos om 5 mg/m² ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av effekten mellan dessa två olika doseringsregimer har inte undersökts i kliniska studier. Cross-trial studier tyder på samma effekt för båda regimer (avsnitt 5.1).

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekterna av ondansetron på andra läkemedel

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

Effekterna av andra läkemedel på ondansetron

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

Försiktighet bör vidtas när ondansetron ges samtidigt med läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar 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 trastuzumab), antibiotika (t.ex. erytromycin eller 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: Patienter som behandlats med starka inducerare av CYP3A4 (d.v.s. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) uppvisade ökat oralt clearance av ondansetron med minskade plasmakoncentrationer som följd.

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

4.6 Graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska 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.

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Studier har visat att ondansetron passerar över i modersmjölken hos digivande djur (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas att mödrar som behandlas med ondansetron inte ska amma sina barn.

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

Följande terminologi har använts för att beskriva frekvensen:

Mycket vanlig: $\geq 1/10$

Vanlig: $\geq 1/100$ till $< 1/10$

Mindre vanlig: $\geq 1/1000$ till $< 1/100$

Sällsynt: $\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$

Mycket sällsynt: $< 1/10\,000$ och enstaka rapporter.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Immunsystemet

Sällsynta: Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inklusive anafylaxi. Anafylaxin kan vara dödlig.

Överkänslighetsreaktioner har också observerats hos patienter som varit känsliga för andra selektiva 5-HT₃-antagonister.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Det finns rapporter som tyder på störningar med ofrivilliga rörelser såsom extrapyramidala reaktioner, t.ex. okulogyr kris/dystoni och dyskinesi utan definitiva tecken på bestående kliniska symtom och kramper (t.ex. epileptiska kramper) har observerats. Dock finns ingen farmakologisk mekanism hos ondasteron som skulle förklara dessa effekter.

Sällsynta: Yrsel vid snabb intravenös administrering.

Mycket sällsynta: Depression

Ögon

Sällsynta: Övergående synstörningar (t.ex. dimsyn) vid snabb intravenös administrering.

Mycket sällsynta: I enskilda fall har övergående blindhet rapporterats hos patienter som fått cisplatin som en del av kemoterapeutisk behandling. Hos de flesta av de rapporterade fallen försvann detta inom 20 minuter. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

Hjärtat

Mindre vanliga: Bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, hjärtarytmier och bradykardi. Bröstsmärta och hjärtarytmier kan i enskilda fall vara dödliga.

Sällsynta: Övergående förändringar i elektrokardiogrammet, förlängning av QT-intervallet, (inklusive Torsade de Pointes)

Ingen känd frekvens: Myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: Upplevelse av flush och värmekänsla.

Mindre vanliga: Hypotension.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hicka.

Magtarmkanalen

Vanliga: Det är känt att ondasteron förlänger tiden för tjocktarmpassage och kan orsaka förstoppning hos en del patienter.

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Överkänslighetsreaktioner vid injektionsstället (t.ex. utslag, urtikaria, klåda) kan förekomma, och sprider sig ibland längs med venen där injektionen administrerats.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Lokala reaktioner vid injektionsstället.

Pediatrisk population

Biverkningsprofilen för barn och ungdomar är jämförbar med den som observerats för 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

4.9 Överdoser

Det finns endast begränsad erfarenhet om överdosering med ondansetron, men ett begränsat antal patienter har dock fått överdoser. I majoriteten av fallen var symtomen liknande dem som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderade doser (se avsnitt 4.8). Tecken på överdosering som rapporterats är visuella förändringar, svår förstoppning, hypotension och vasovagal episod med övergående AV-block II. Symtomen var övergående i alla dessa fall. Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG-övervakning rekommenderas i händelse av överdosering.

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron. Därför ska adekvat symtomatisk och stödjande behandling ges vid alla 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.

Pediatrisk population

Pediatriska 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).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin(5HT₃)-antagonister

ATC-kod: A04AA01

Ondansetron är en potent och selektiv 5HT₃-receptroantagonist. Den specifika verkningsmekanismen för kontroll av illamående och kräkningar är inte känd. Kemoterapeutika och strålbehandling kan inducera frisättning av 5HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala, afferenta nerver via 5HT₃-receptorerna. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktivering av vagala, afferenta nerver kan också orsaka en frisättning av 5HT i area postrema, belägen på botten av den fjärde hjärnventrikeln, och detta kan också medverka till att framkalla illamående genom en central mekanism. Härmed kan effekten av ondansetron vid kontroll av illamående och kräkningar till följd av kemoterapi/strålbehandling sannolikt förklaras av 5HT₃-receptorantagonism i neuronerna belägna i såväl det perifera som det centrala nervsystemet.

Verkningsmekanismerna vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar är inte kända, men de kan vara desamma som vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar. Ondansetron förändrar inte koncentrationerna av prolaktin i plasma. Ondansetrons roll vid opioidinducerat illamående är inte klarlagd.

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

Pediatrisk population

CINV

Effekten av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapibehandling av cancer bedömdes i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldern 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar patienterna erhöll kemoterapi, fick de 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 avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig behandlingskontroll av kräkningar på kemoterapins värsta dag uppnåddes till 49 % (5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt).

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 gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m² samtidigt med 2-4 mg peroralt dexametason.
- 71 % av patienterna när ondansetron gavs som en oral suspension i en dos på 8 mg + 2-4 mg peroralt dexametason de dagar kemoterapi erhöles.

Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i 2 dagar.

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

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

PONV

Effekten av en enkeldos ondansetron som prevention av 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). Patienterna som ingick i studien skulle genomgå elektiv kirurgi under allmän anestesi och hade en ASA status $\leq$ III. En enkeldos ondansetron på 0,1 mg/kg gavs inom fem minuter efter induktion av anestesi. Andelen patienter som fick minst en episod med kräkningar under utvärderingsperioden på 24-timmar (ITT) var större för patienter som hade fått placebo jämfört med de som hade fått ondansetron (28% vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier inkluderade 1469 manliga och kvinnliga patienter (i åldern 2 till 12 år) som genomgick allmän anestesi. Patienterna randomiserades till antingen intravenösa enkeldoser av ondansetron (0,1 mg/kg till barn 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 gavs under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter induktion av anestesi. Ondansetron var signifikant mera effektiv i prevention av illamående och kräkningar än placebo. Resultatet av dessa studier har sammanfattats i Tabell 3.

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

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

Fullständig respons = inga episoder med kräkningar, ingen akut insatt medicinering och ingen som lämnade studien.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

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

Absorption

Efter peroral administrering absorberas ondansetron passivt och fullständigt från magtarmkanalen och genomgår första passage metabolism (biotillgänglighet ca 60 %). Maximal plasmakoncentration på ca 30 ng/ml uppnås ca 1,5 timmar efter administrering av en dos på 8 mg.

Vid doser över 8 mg ökar den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen. Detta kan återspegla en reduktion av första passage metabolism vid högre perorala doser.

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

En intravenös infusion av 4 mg ondasteron given över 5 minuter resulterar i en maximal plasma-koncentration på ca 65 ng/ml. Efter intramuskulär administrering av ondasetron uppnås en maximal plasmakoncentration på ca 25 ng/ml inom 10 minuter efter injektionen.

Distribution

Dispositionen av ondasteronet efter såväl en peroral, intramuskulär (im) som intravenös (iv) administrering är likartad, med en distributionsvolym vid steady-state på ca 140 liter. Ekvivalent systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondasetron. Ondasetron uppvisar inte hög proteinbindning (70-76 %).

Metabolism

Ondasetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst genom hepatisk metabolism via ett flertal enzymesystem. Frånvaro av enzymet CYP2D6 (debrisokin-polymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondasetron.

Utsöndring

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

Särskilda patientgrupper

Barn och ungdomar (från 1 månad till 17 år)

Pediatrika patienter i åldern 1 till 4 månader (n=19) som genomgick kirurgi, uppvisade clearance i förhållande till kroppsvikt som var ungefär 30 % långsammare än hos patienter i åldern 5 till 24 månader (n=22) men jämförbar med patienter i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden i patientgruppen 1 till 4 månader var i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersgrupperna 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i de farmakokinetiska parametrarna i patientgruppen 1 till 4 månader kan delvis förklaras genom en större andel av total kroppsvätska i neonater och nyfödda och en större distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondasetron.

För 21 barn i åldersgruppen 3 till 12 år som ingick i en klinisk prövning inför elektiv kirurgi under allmän anestesi, minskade både clearance och distributionsvolym för ondasetron jämfört med vuxna patienter. Båda parametrarna ökade linjärt med vikt och vid 12 års ålder närmade sig värdena de värden för unga vuxna patienter. Clearance och distributionsvolym i förhållande till kroppsvikt var ungefär lika i hela åldersgruppen. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade skillnader beträffande systemisk exponering.

Baserat på de populationsfarmakokinetiska parametrar som uppmätts då läkemedlet använts för behandling av patienter i åldern 1-48 månader, skulle tre intravenösa doser på 0,15 mg ondasetron/kg var fjärde timme resultera i en systemisk exponering (AUC) jämförbar med den som observerats hos barn i åldern 5-24 månader i samband med operation och tidigare studier hos patienter med cancer (i åldern 4-18 år) och patienter i samband med operation (i åldern 3-12 år) då liknande doser använts.

En populationsfarmakokinetisk analys genomfördes på 428 patienter (cancerpatienter, kirurgi patienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondasetron. Denna analys visade att, systemisk exponering (AUC) av ondasetron efter oral eller IV dosering i barn och ungdomar var jämförbar med vuxna försöksobjekt, med undantag av nyfödda i åldern 1 till 4 månader. Volym associerades till åldern och var lägre i vuxna än i nyfödda

och barn. Clearance associerades till vikt men inte till ålder med undantag av nyfödda i åldern 1 till 4 månader. Det är svårt att dra slutsatsen att det fanns en ytterligare minskning av clearance associerad till ålder nyfödda i åldern 1 till 4 månader, eller om det helt enkelt fanns en inherent variabilitet på grund av det låga antalet försöksobjekt i denna åldersgrupp. Eftersom patienter som är mindre än 6 månader endast får en engångsdos i PONV, är det inte troligt att en minskad clearance skulle vara kliniskt signifikant.

Äldre personer

Studier på äldre friska frivilliga har visat små åldersrelaterade ökningarna i både peroral biotillgänglighet (65 %) och halveringstid (5 timmar).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min), är både systemisk clearance och distributionsvolym reducerade efter intravenös administrering av ondansetron, vilket resulterar i en liten men kliniskt insignifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 h). En studie hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion som var i behov av regelbunden hemodialys (undersökta mellan dialystillfällena), visade att ondansetrons farmakokinetik i stort sett var oförändrad efter intravenös administrering.

Nedsatt leverfunktion

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

Könsspecifika skillnader

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid

Natriumcitratdihydrat

Citronsyramonohydrat

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

Obruten förpackning:

3 år

Injektion:

Läkemedlet ska användas omedelbart efter att ampullen brutits.

Infusion:

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats för 48 timmar vid 25 °C med de infusionslösningar som nämns under avsnitt 6.6.

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

De utspädda lösningarna ska förvaras i skydd mot ljus.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

För förvaringsanvisningar för utspätt läkemedel, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klara glasampuller (Typ I)

2 ml:

Förpackningsstorlekar: Kartong innehållande 5 eller 10 ampuller.

4 ml:

Förpackningsstorlekar: Kartong innehållande 5 eller 10 ampuller.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

Överblivet läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Ondansetron Hameln 2 mg/ml kan spädas med följande infusionslösningar till sådana koncentrationer av ondansetron som nämns i avsnitt 4.2:

Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning

Glukos 50 mg/ml (5 %) lösning

Mannitol 100 mg/ml (10 %) lösning

Ringers laktatlösning

De utspädda lösningarna ska förvaras i skydd mot ljus.

Observera:

Injektionsvätskan får inte steriliseras i en autoklav.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24998

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-06-19/2012-06-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-04-29