

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Ondansetron Hexal 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml injektionsvätska innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 2 mg ondansetron.

2 ml ampuller innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 4 mg ondansetron.

4 ml ampuller innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 8 mg ondansetron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar lösning.

Ondansetron Hexal injektionsvätska har ett pH på 3,5.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### *Vuxna*

Profylax och behandling av illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi eller av strålbehandling. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

##### *Barn*

Profylax och behandling av illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi hos barn  $\geq 6$  månader. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn  $\geq 1$  månad.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

För intravenös injektion eller för intravenös infusion efter spädning.

##### Illamående och kräkning orsakad av kemoterapi eller strålbehandling:

Den emetogena effekten av cancerbehandling varierar beroende på dosering och kombinationer av kemoterapeutika och strålbehandling. Administreringsväg och dosering med ondansetron bör vara flexibel och väljas enligt nedan.

##### *Vuxna:*

##### *Emetogen kemoterapi och strålbehandling:*

Till patienter som erhåller emetogen kemoterapi eller strålbehandling kan ondansetron administreras peroralt eller intravenöst.

I de flesta fall administreras 8 mg ondansetron som långsam intravenös injektion alternativt som intravenös infusion under minst 15 minuter omedelbart före behandling, efterföljt av 8 mg peroralt var tolfte timme. För peroral behandling måste andra preparat tillgängliga på marknaden användas.

### *Högemetogen kemoterapi:*

Vid behandling med högemetogen kemoterapi (t.ex. högdos cisplatin) kan ondansetron 8 mg administreras intravenöst omedelbart före behandlingen.

En dos 8 mg (4 ml) som långsam intravenös injektion direkt före kemoterapin. Därefter kan ytterligare doser på 8 mg ges upp till en maximal dygnsdos på 32 mg. Alternativt kan en intravenös singeldos på över 8 mg och upp till 16 mg ges i 50-100 ml natriumkloridösning (9 mg/ml) eller 5% dextroslösning under minst 15 minuter direkt före kemoterapin. 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 bestäms av behandlingens emetogena egenskaper.

Effekten av ondansetron vid högemetogen kemoterapi kan förstärkas genom intravenös administrering av 20 mg dexametasonnatriumfosfat före kemoterapin.

För att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna kan peroral administrering av ondansetron fortsätta upp till 5 dagar efter genomförd behandling. För peroral behandling måste andra preparat tillgängliga på marknaden användas.

### Pediatrik population

Dosen för behandling av illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi kan beräknas baserat på kroppsytan eller vikt, se nedan. I pediatrika kliniska studier administrerades ondansetron som intravenös infusion spädd i 25–50 ml natriumklorid eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderades under minst 15 minuter.

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med doser baserade på kroppsytan (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Det saknas data från kontrollerade kliniska prövningar på användning av Ondansetron Hexal i förebyggande syfte av fördröjt eller långvarigt kemoterapiinducerat illamående och kräkning. Det saknas data från kontrollerade kliniska prövningar på användning av Ondansetron Hexal vid strålningsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

### Dosering baserad på kroppsytan

Ondansetron Hexal ska administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös enkeldos på 5 mg/m<sup>2</sup>. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg. Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (tabell 1).

Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Tabell 1: Dosering baserad på kroppsytan vid kemoterapi – barn  $\geq$  6 månader och ungdomar

Kroppsytan	Dag 1 <sup>(a, b)</sup>	Dag 2-6 <sup>(b)</sup>
<0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg oral lösning efter 12 timmar	2 mg oral lösning var 12:e timme
$\geq$ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 4 mg oral lösning eller tablett efter 12 timmar	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme
$\geq$ 1.2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> eller 8 mg i.v. plus 8 mg oral lösning eller tablett efter 12 timmar	8 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

b Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

### *Dosering baserad på kroppsvikten*

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dagliga doser jämfört med dosering baserad på kroppsytan (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ondansetron Hexal ska ges omedelbart före kemoterapi som en intravenös enkeldos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg. Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (tabell 2).

Tabell 2: Dosering baserad på vikt vid kemoterapi - barn  $\geq$  6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1 <sup>(a, b)</sup>	Dag 2-6 <sup>(b)</sup>
$\leq$ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	2 mg oral lösning var 12:e timme
$>$ 10 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 överstiga 8 mg.

b Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

### *Äldre:*

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

Hos patienter som är 75 år eller äldre ska den initiala intravenösa dosen av Ondansetron Hexal inte överstiga 8 mg. Alla intravenösa doser ska spädas i 50–100 ml natriumklorid eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under minst 15 minuter. Den initiala dosen på 8 mg kan följas av två ytterligare intravenösa doser på 8 mg som infunderas under minst 15 minuter och administreras med minst 4 timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

### Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar

#### *Vuxna:*

Ondansetron kan administreras peroralt eller som intravenös injektion.

Standarddos 4 mg peroralt 1 timma före, eller intravenöst i anslutning till induktion av anestesi. Hos patienter som tidigare upplevt illamående i samband med operation erhålls bättre effekt av 8 mg.

Alternativt kan 4-8 mg ges intravenöst för behandling av manifest illamående.

#### *Pediatrik population*

Som profylax eller vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter som opererats under generell anestesi ska en enkeldos ondansetron ges som 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 generell anestesi (se avsnitt 5.1).

Det saknas data på användning av Ondansetron Hexal vid behandling av postoperativt illamående eller kräkningar hos barn under 2 år.

#### *Äldre:*

Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av ondansetron för prevention och behandling av postoperativt illamående eller kräkningar hos äldre. Dock tolereras ondansetron väl hos patienter  $>$  65 år vid kemoterapi.

Se Särskilda patientgrupper nedan.

### Särskilda patientgrupper:

#### *Patienter med nedsatt njurfunktion:*

Ingen justering av doser, dosintervall eller administreringsätt är nödvändig.

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion:*

Clearance för ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden förlängs signifikant hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Den totala dygnsdosen bör ej överstiga 8 mg hos dessa patienter.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra selektiva 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonister (t.ex. granisetron, dolasetron) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning av apomorfin (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Nedsatt leverfunktion. Behandling av äldre (se avsnitt 4.2).

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT<sub>3</sub>-antagonister.

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

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.

Ondansetron orsakar en dosberoende förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5.1). Dessutom har det efter marknadsföringsgodkännandet rapporterats om fall av Torsade de Pointes hos patienter som använt ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc, inklusive till patienter med elektrolytrubbningar, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetron administreras.

Serotonergt syndrom har observerats vid samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt befogad rekommenderas lämplig övervakning av patienten.

Då ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör patienter med tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter tillförsel av ondansetron.

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

#### Barn och ungdomar

Barn och ungdomar som får ondansetron samtidigt med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant för nedsatt leverfunktion.

#### Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi

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 på 5 mg/m<sup>2</sup> ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av

effekten mellan de två olika sätten att dosera har inte undersökts i kliniska studier. En jämförelse mellan studier tyder på samma effekt av båda doseringsregimerna (se avsnitt 5.1).

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det finns inga belägg för att ondansetron inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel som ofta ges samtidigt. Studier har visat att det inte finns några farmakokinetiska interaktioner när ondansetron ges samtidigt 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 inhibition eller reducerad aktivitet av ett enzym (t ex genetiskt betingad CYP2D6-brist) normalt kan kompenseras av andra enzymer förväntas risken för förändring av total clearance av ondansetron och behov av dosjustering vara mindre vid hämning av ett enskilt enzym.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar då detta kan resultera i ytterligare QT-förlängning (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av ondansetron och kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

*Fenytoin, karbamazepin och rifampicin:*

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

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

Serotonergt syndrom (inkluderar ändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära abnormaliteter) har observerats vid samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel, inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4).

*Tramadol:*

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

*Apomorfin*

Baserat på rapporter om allvarlig hypotoni och medvetslöshet då ondansetron gavs med apomorfinhydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

*Kvinnor i fertil ålder*

Kvinnor i fertil ålder bör överväga att använda preventivmedel.

*Graviditet*

Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka läpp- och/eller gomspalt vid administrering under graviditetens första trimester.

I en kohortstudie omfattande 1,8 miljoner graviditeter förknippades användning av ondansetron under den första trimestern med en ökad risk för läpp- och/eller gomspalt (3 ytterligare fall per 10.000 behandlade kvinnor; justerad relativ risk, 1,24, (95% CI 1,03-1,48)).

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar.

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

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

### *Amning*

Det är inte känt om ondansetron passerar över i modersmjölk. Det finns inga data om effekterna av ondansetron på ammade barn eller effekterna på mjölkproduktionen. Det har dock påvisats att ondansetron passerar över i mjölken hos lakterande djur (råttor). Därför rekommenderas kvinnor som tar ondansetron att inte amma.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

I psykomotoriska studier påverkar inte ondansetron prestation och har ej heller sederande effekt. Inga negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan förutsägas utifrån de farmakologiska egenskaperna för ondansetron.

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna är klassificerade utifrån organsystem och frekvens. Frekvenser definieras enligt följande: 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 ( $<1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### *Immunsystemet*

Sällsynta: Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi.

### *Centrala och perifera nervsystemet*

Mycket vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Rörelsestörningar inklusive extrapyramidala effekter såsom oculogyr kris/dystoni och dyskinesi utan tecken på bestående kliniska symtom. Krampanfall.

Sällsynta: Yrsel vid snabb intravenös administrering.

### *Ögon*

Sällsynta: Övergående visuella förändringar (t.ex. dimsyn) huvudsakligen vid intravenös administrering.

Mycket sällsynta: Övergående blindhet huvudsakligen vid intravenös administrering.

Oftast övergående inom 20 minuter. De flesta patienterna hade fått kemoterapeutiska medel, inkluderande cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

### *Hjärtat*

Mindre vanliga: Hjärtarytmier, bröstsmärta med eller utan ST- sänkning. Bradykardi.

Sällsynta: QTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes)

Ingen känd frekvens: Myokardischemi (se avsnitt 4.4)

### *Blodkärl*

Vanliga: Upplevelse av flush och värmekänsla.

Mindre vanliga: Hypotension

### *Andningsvägar, bröstorg och mediastinum*

Mindre vanliga: Hicka

### *Mag-tarmkanalen*

Vanliga: Förstoppning

### *Lever och gallvägar*

Mindre vanliga: Asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden. (Detta var vanligt hos patienter som fick kemoterapibehandling med cisplatin).

### *Hud och subkutan vävnad*

Mycket sällsynta: Toxiska hudutslag, inklusive toxisk epidermal nekrolys.

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*

Vanliga: Lokala reaktioner vid injektionsstället.

*Barn och ungdomar*

Biverkningsprofilen för barn och ungdomar är jämförbar med den hos vuxna.

Frekvenserna mycket vanliga, vanliga, mindre vanliga grundar sig på biverkningar i kliniska prövningar. Incidenser från placebogrupper har beaktats. Frekvenserna sällsynta och mycket sällsynta grundar sig på spontandata efter marknadsgodkännande.

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

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

## **4.9 Överdoser**

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering. 48 mg peroralt till vuxen samt 35-48 mg i.v. till vuxna gav lindrig intoxikation. 250 mg peroralt till vuxen och 120-150 mg i.v. till vuxna gav lindrig till måttlig intoxikation.

Symtom: Tänkbart är dimsyn, dubbelseende, yrsel, huvudvärk, trötthet, takykardi men även bradykardi, hypotension, svår förstoppning, dystoni, muskelryckningar, rastlöshet, agitation, hallucinationer och kramper.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG-övervakning rekommenderas vid fall av överdosering.

Behandling: Symtomatisk behandling. Det finns ingen antidot mot ondansetron. Ytterligare behandling bör ske efter kliniskt behov eller som rekommenderat av giftinformationscentralen.

Pediatrik population

Pediatrika fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats efter oavsiktlig peroral överdosering av ondansetron (skattat intag som överstiger 4 mg/kg) hos spädbarn och barn i åldern 12 månader till 2 år).

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin (5-HT<sub>3</sub>)-receptorantagonister.

ATC-kod: A04AA01

Ondansetron är en potent och selektiv 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist. Den specifika antiemetiska verkningsmekanismen är inte känd. Kemoterapeutika och strålbehandling kan inducera frisättning av 5-HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala afferenta nerver via 5-HT<sub>3</sub>-receptorer. Ondansetron blockerar denna reflex. Aktivering av vagala afferenta nerver kan också orsaka frisättning av 5-HT i area postrema (botten av fjärde ventrikeln i hjärnan), vilket kan vara en central mekanism till illamående. Ondansetrons antiemetiska effekt vid illamående till följd av kemoterapi/strålbehandling kan sannolikt förklaras av 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonism i neuron belägna i både perifera och centrala nervsystemet.

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

I en farmako-psykologisk studie på friska frivilliga sågs ingen sedativ effekt av ondansetron.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin.

Ondansetrons roll vid opioidinducerade kräkningar 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.

## **Kliniska studier**

### **Pediatrik population**

#### ***Illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi***

Effekten av ondansetron vad gäller kontroll av kräkningar och illamående orsakat av kemoterapi mot cancer undersöktes i en dubbelblind, randomiserad prövning som omfattade 415 patienter i åldern 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar som patienterna behandlades med kemoterapi gavs antingen ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> intravenöst plus ondansetron 4 mg peroralt efter 8 till 12 timmar, eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst plus placebo peroralt efter 8 till 12 timmar. Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetronsirap två gånger dagligen i tre dagar. Fullständig kontroll över kräkningarna på den värsta kemoterapidagen uppnåddes hos 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> intravenöst och ondansetron 4 mg peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst plus placebo peroralt). Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetronsirap två gånger dagligen i tre dagar. Man såg ingen skillnad mellan de två behandlingsgrupperna avseende total biverkningsincidens eller -art.

I en dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad prövning (S3AB4003) som omfattade 438 patienter i åldern 1 till 17 år sågs fullständig kontroll av kräkningarna på den värsta kemoterapidagen hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron gavs intravenöst i dosen 5 mg/m<sup>2</sup>, tillsammans med 2 till 4 mg dexametason peroralt

- 71 % av patienterna när ondansetron gavs som sirap i dosen 8 mg, tillsammans med 2 till 4 mg dexametason peroralt under dagarna med kemoterapi.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i åldern 6 till 48 månader undersöktes i en öppen, icke jämförande singelarmsstudie (S3A40320). Samtliga barn fick tre doser ondansetron om 0,15 mg/kg intravenöst, administrerat 30 minuter innan kemoterapin inleddes och sedan 4 och 8 timmar efter den första dosen. Fullständig kontroll över kräkningarna uppnåddes hos 56 % av patienterna.

I en annan öppen, icke jämförande singelarmsstudie (S3A239) undersöktes effekten av en intravenös dos om 0,15 mg/kg ondansetron följt av två doser ondansetron om 4 mg peroralt till barn <12 år och 8 mg till barn ≥12 år (totalt antal barn n = 28). Fullständig kontroll över kräkningarna uppnåddes hos 42 % av patienterna.



### **Postoperativt illamående och kräkningar**

Effekten av en singeldos ondansetron som prevention mot postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 670 barn i åldern 1 till 24 månader (ålder efter konception  $\geq 44$  veckor, vikt  $\geq 3$  kg).

Försökspersonerna skulle genomgå elektiv kirurgi under narkos och hade ett ASA-status på  $\leq III$ . En singeldos ondansetron om 0,1 mg/kg administrerades inom fem minuter efter induktion av anestesi. Andelen patienter med minst en kräkning under den 24 timmar långa bedömningsperioden (ITT) var större hos de patienter som fått placebo än hos dem som fått ondansetron (28 % resp. 11 %,  $p < 0,0001$ ).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har utförts på 1 469 pojkar och flickor (i åldern 2 till 12 år) som fick narkos. Patienterna randomiserades till antingen intravenösa singeldoser av ondansetron (0,1 mg/kg till barn som vägde 40 kg eller mindre och 4 mg till barn som vägde över 40 kg; antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet administrerades under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter induktion av anestesi. Ondansetron var signifikant mer effektivt än placebo för att förebygga illamående och kräkningar. Studieresultaten sammanfattas i tabell 3.

**Tabell 3 Prevention och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn – Behandlingsvar under 24 timmar**

Studie	Effektmått	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	inga kräkningar	60	47	0,004

CR = komplett respons, dvs. inga kräkningar, ingen akutbehandling och ingen som lämnade studien

### **Äldre**

Inga totala skillnader avseende säkerhet och effekt observerades mellan unga och äldre cancerpatienter som rekryterats i kliniska studier av CINV för att stödja en annan doseringsrekommendation för äldre.

Baserat på senare plasmakoncentrationer av ondansetron och modellering av exponerings/respons förutspås en större effekt på QTcF för patienter  $\geq 75$  år jämfört med unga vuxna. Specifik doseringsinformation finns för patienter över 65 år och över 75 år (se avsnitt 4.2).

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Efter peroral administrering absorberas ondansetron passivt och fullständigt i mag-tarmkanalen 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 om 8 mg. Vid doser över 8 mg ökar den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen. Detta kan återspegla en reduktion av första passage-metabolismen vid högre perorala doser. Biotillgängligheten efter peroral administrering ökar något vid samtidigt intag av föda men påverkas inte av antacida. Dispositionen för ondansetron efter peroral, intramuskulär och intravenös administrering är likartad, med en terminal halveringstid på ca 3 timmar och en distributionsvolym vid steady state på ca 140 liter. Ekvivalent systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondansetron.

Intravenös infusion av 4 mg ondansetron given under 5 minuter resulterar i maximal plasmakoncentration på cirka 65 ng/ml.

Plasmaproteinbindningen är 70-76 %.

Någon direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte kunnat påvisas. Ondansetron elimineras främst genom hepatisk metabolism via ett flertal enzystem. Mindre än 5 % av absorberad dos utsöndras i oförändrad form i urinen.

Frånvaro av enzymet CYP2D6 påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron. De farmakokinetiska egenskaperna är oförändrade vid upprepad dosering.

Studier på äldre friska frivilliga med peroral administrering har visat en liten åldersberoende ökning av biotillgänglighet (65 %) och halveringstid (5 timmar).

Efter peroral, intravenös eller intramuskulär administrering till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion observerades markant reducerad systemisk clearance för ondansetron. Halveringstiden var förlängd (15-32 timmar), och peroral biotillgänglighet var närmare 100 % till följd av minskad presystemisk metabolism.

## **Särskilda patientgrupper**

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

#### **Oral behandling och injektion**

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

Hos pediatrika patienter i åldern 3 till 12 år som genomgick elektiv kirurgi under narkos, var de absoluta värdena för såväl clearance som distributionsvolym för ondansetron lägre än värdena för vuxna patienter. Båda parametrarna ökade linjärt med vikten och vid 12 års ålder närmade sig värdena de som gäller för unga vuxna. När clearance och distributionsvolym normaliserades efter kroppsvikt var värdena för båda dessa parametrar likartade i de olika åldersgrupperna. Viktbaserad dosering kompenserar för de åldersrelaterade förändringarna och normaliserar den systemiska exponeringen hos pediatrika patienter.

#### **Äldre**

Tidigare fas I studier på friska, frivilliga äldre visade en smärre åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron. Emellertid resulterade bred interindividuell variabilitet i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 år) och äldre (≥ 65 år).

### **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 mjölk/plasma-ratio 5,2.

Ondansetron i submikromolära koncentrationer blockerade klonade hERG kaliumkanaler i humanhjärta. Den kliniska betydelsen av detta är oklar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Citronsyramonohydrat  
Natriumcitratdihydrat  
Natriumklorid  
Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

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

### **6.3 Hållbarhet**

5 år i oöppnad förpackning.

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

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i ytterkartongen. Ljuskänsligt.  
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Glasampuller 5 x 2 ml  
25 x 2 ml  
5 x 4 ml  
25 x 4 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Injektionsvätskan skall endast blandas med rekommenderade infusionslösningar såsom natriumklorid 9 mg/ml, glukos 50 mg/ml eller Ringers lösning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Hexal A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Köpenhamn S  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

21862

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2007-08-31/2012-08-31

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-03-03