

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Noridem 2 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat som motsvarar 2 mg ondansetron.

Varje 2 ml ampull innehåller 4 mg ondansetron.

Varje 4 ml ampull innehåller 8 mg ondansetron.

Hjälpämnen med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 0,313 mmol (7,2 mg) natrium per ampull om 2 ml.

Detta läkemedel innehåller 0,626 mmol (14,4 mg) natrium per ampull om 4 ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar och färglös vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Ondansetron Noridem är indicerat för behandling av illamående och kräkningar orsakade av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling. Ondansetron Noridem är även indicerat för förebyggande och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

Pediatrisk population

Ondansetron Noridem är indicerat för behandling av illamående och kräkningar orsakade av cytotoxisk kemoterapi hos barn och ungdomar från 6 månaders till 17 års ålder.

Ondansetron Noridem injektionsvätska är indicerat för förebyggande eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn och ungdomar från 1 månads till 17 års ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Cancerbehandlingens emetogena effekt varierar med doseringen och de kombinationer av kemoterapi och strålbehandling som används. Doseringsregimen ska väljas utifrån hur svår den emetogena effekten är.

CINV och RINV hos vuxna

Dosintervallet för Ondansetron Noridem är 8–32 mg per dag och väljs enligt nedanstående beskrivning.

Den rekommenderade intravenösa eller intramuskulära dosen av Ondansetron Noridem är 8 mg som administreras omedelbart före behandling.

Högemetogen kemoterapi

För patienter som får högemetogen kemoterapi kan den maximala initiala dosen av ondansetron på 16 mg i.v. infunderat under 15 minuter användas. En singeldos som överstiger 16 mg får inte ges på grund av dosberoende ökning av risken för QT-förlängning (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1). Ondansetron har visats vara lika effektivt i följande dosscheman under de första 24 timmarna av kemoterapi:

- En singeldos på 8 mg genom långsam intravenös injektion (på minst 30 sekunder) eller intramuskulär injektion omedelbart före kemoterapi.
- En dos på 8 mg genom långsam intravenös injektion (på minst 30 sekunder) eller intramuskulär injektion omedelbart före kemoterapi, följt av två ytterligare intravenösa injektioner (på minst 30 sekunder) eller intramuskulära doser på 8 mg med fyra timmars mellanrum, eller genom konstant infusion av 1 mg/tim i upp till 24 timmar.
- En maximal initial intravenös dos på 16 mg utspädd i 50–100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderad under minst 15 minuter omedelbart före kemoterapi. Den initiala dosen Ondansetron Noridem kan följas av två ytterligare intravenösa doser på 8 mg (på minst 30 sekunder) eller intramuskulära doser med fyra timmars mellanrum.

Effekten av Ondansetron Noridem vid högemetogen kemoterapi kan förstärkas genom tillsättning av en intravenös singeldos dexametasonnatriumfosfat, 20 mg som administreras före kemoterapi. Oral behandling rekommenderas för att skydda mot fördröjd eller förlängd uppkastning efter de första 24 timmarna. Den rekommenderade orala dosen är 8 mg som ska tas två gånger per dag. Doseringsregimen ska väljas utifrån hur svår den emetogena effekten är.

Pediatrisk population

CINV hos barn och ungdomar (6 månaders till 17 års ålder)

Dosen för CINV kan beräknas baserat på kroppsytan (BSA) eller vikt. Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4 och 5.1).

I pediatrika kliniska studier gavs ondansetron med infusion i.v. utspädd i 25 till 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderat under minst 15 minuter.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska prövningar om användning av ondansetron för illamående och kräkningar orsakade av strålbehandling hos barn.

Dosering efter kroppsytan (BSA)

Ondansetron Noridem bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös singeldos på 5 mg/m². Den intravenösa singeldosen får inte överstiga 8 mg.

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

Den totala dosen under 24 timmar (administrerat i uppdelade doser) får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Tabell 1: BSA-baserad dosering för CINV (6 månaders till 17 års ålder)

BSA	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2–6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg mixtur efter 12 timmar	2 mg mixtur var 12:e timme
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg mixtur eller tablett efter 12 timmar	4 mg mixtur eller tablett var 12:e timme

^a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

^b Den totala dosen under 24 timmar får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Dosering efter kroppsvikt

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

Ondansetron Noridem bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös singeldos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa singeldosen får inte överstiga 8 mg.

Dag 1 kan två ytterligare intravenösa doser ges med 4 timmars mellanrum.

Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan fortgå i upp till 5 dagar (tabell 2).

Den totala dosen under 24 timmar (administrerat i uppdelade doser) får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Tabell 2: Viktbaserad dosering för CINV (6 månaders till 17 års ålder)

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

^a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

^b Den totala dosen under 24 timmar får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

CINV och RINV hos äldre

Hos patienter i åldrarna 65 till 74 år kan dosschemat för vuxna följas. Alla intravenösa doser ska spädas ut i 50–100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under 15 minuter.

Hos patienter över 75 års ålder bör den initiala intravenösa dosen av Ondansetron Noridem inte överstiga 8 mg. Alla intravenösa doser ska spädas ut i 50–100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska (se avsnitt 6.6) och infunderas under 15 minuter. Den initiala dosen på 8 mg kan följas av två ytterligare intravenösa doser på 8 mg som infunderas under 15 minuter och ges med minst fyra timmars mellanrum (se avsnitt 5.2).

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

PONV hos vuxna

För förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar är den rekommenderade dosen av ondansetron en singeldos på 4 mg som ges genom intramuskulär eller långsam intravenös injektion vid tidpunkten för inducering av anestesi.

För behandling av fastställt postoperativt illamående och kräkningar rekommenderas en singeldos på 4 mg som ges genom intramuskulär eller långsam intravenös injektion.

Pediatrik population

PONV hos barn och ungdomar (1 månads till 17 års ålder)

För förebyggande av PONV hos pediatrika patienter som genomgår kirurgi under generell anestesi kan en singeldos Ondansetron Noridem administreras genom långsam intravenös injektion (minst 30 sekunder) med en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, vid tidpunkten för eller efter inducering av anestesi.

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

Äldre

Erfarenheten av användning av ondansetron för förebyggande och behandling av PONV hos äldre är begränsad, men ondansetron tolereras väl hos patienter äldre än 65 år som får kemoterapi.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen förändring av den dagliga dosen, doseringsfrekvensen eller administreringsvägen krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance av ondansetron är signifikant minskad och serumhalveringstiden signifikant förlängd hos individer med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion. Hos sådana patienter bör en total dygnsdos på 8 mg i.v. eller oralt inte överstigas.

Patienter med nedsatt spartein-/debrisokinmetabolism

Elimineringshalveringstiden för ondansetron är oförändrad hos individer som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen ger upprepad dosering hos sådana patienter samma nivåer av läkemedelsexponering som för den allmänna befolkningen. Ingen förändring av den dagliga dosen eller doseringsfrekvensen krävs.

4.3 Kontraindikationer

Baserat på rapporter om kraftig hypotoni och medvetslöshet när ondansetron administrerats med apomorfihydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat (se avsnitt 4.5). Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som uppvisat överkänslighet mot andra selektiva 5HT₃-receptorantagonister. Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare ska särskilt uppmärksamma dessa 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 marknadsintroduktion hos patienter som använder ondansetron. Undvik ondansetron hos patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron ska administreras med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QT_c, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, bradyarytmi, retledningsrubbningar och patienter som behandlas med antiarytmika eller beta-adrenerga blockerare eller andra läkemedel som orsakar 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 ondansetron administreras.

Det har förekommit rapporter efter marknadsintroduktion som beskriver patienter med serotonin syndrom (inklusive förändrat mentalt tillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära rubbningar) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverat rekommenderas lämplig observation av patienten. Eftersom det är känt att ondansetron förlänger tiden för tjocktarmspassage ska patienter med subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering.

Hos patienter med adenotonsillär kirurgi kan förebyggande av illamående och kräkningar med ondansetron maskera ockult blödning. Därför ska sådana patienter följas noga efter ondansetron.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per ampull, dvs. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrisk population

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

Illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi

Vid beräkning av dosen baserat på mg/kg och administrering av tre doser i intervall om 4 timmar blir den totala dygnsdosen högre än om en singeldos på 5 mg/m² följt av en oral dos ges. Den komparativa effekten av dessa två olika doseringsregimer har inte undersökts i kliniska prövningar. Jämförelser mellan prövningar indikerar en liknande effekt för både regimer (se avsnitt 5.1).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Ondansetron metaboliseras av flera hepatiska cytokrom P-450-enzym: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Eftersom ondansetron kan metaboliseras av ett stort antal metaboliska enzymer kompenseras enzymhämmning eller minskad aktivitet hos ett enzym (t.ex. genetisk CYP2D6-brist) normalt av andra enzymer och bör resultera i att förändringen av totalclearance eller nödvändig dos för ondansetron är liten eller obetydlig.

Försiktighet ska iakttas när ondansetron administreras tillsammans med läkemedel som förlänger QT-intervallet (inklusive vissa cytotoxiner) 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 som doxorubicin, daunorubicin eller trastuzumab), antibiotika (som erytromycin), svampmedel (som ketokonazol), antiarytmika (som amiodaron) och betablockerare (som atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmier. (se avsnitt 4.4).

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI): Det har förekommit rapporter efter marknadsintroduktion som beskrivit patienter med serotonin syndrom (inklusive förändrat mentalt tillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära rubbningar) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI). (se avsnitt 4.4)

Apomorfin: Baserat på rapporter om kraftig hypotoni och medvetslöshet när ondansetron administrerats med apomorfinhydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin: Hos patienter som behandlades med potenta inducerare av CYP3A4 (dvs. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökades oral clearance av ondansetron, medan blodkoncentrationerna av ondansetron minskades.

Tramadol: Uppgifter från små studier indikerar att ondansetron kan minska tramadols analgetiska effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor bör överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

Baserat på human erfarenhet från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka orofaciala missbildningar vid administrering under graviditetens första trimester.

I en kohortstudie som omfattade 1,8 miljoner graviditeter associerades användning av ondansetron under första trimestern med en ökad risk för oral spalt (3 ytterligare fall per 10 000 behandlade kvinnor; justerad relativ risk 1,24 (95 % KI 1,03–1,48)).

Tillgängliga epidemiologiska studier av hjärtmisbildningar visar motstridiga resultat.

Djurstudier indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet. Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Graviditetstester

Graviditetsstatus bör kontrolleras hos fertila kvinnor innan behandling med ondansetron påbörjas.

Amning

Det finns otillräckligt med information om utsöndringen av ondansetron/metaboliter i human bröstmjolk eller effekterna av ondansetron på produktionen av bröstmjolk. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data från djur har visat utsöndring av ondansetron/metaboliter i mjolk (se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ondansetron bör inte användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga uppgifter om effekterna av ondansetron på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ondansetron har ingen eller försumbar inverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vid psykomotorisk testning orsakar ondansetron inte nedsatt prestationsförmåga eller sedering. Inga skadliga effekter på sådana aktiviteter förväntas utifrån ondansetrans farmakologi.

4.8 Biverkningar

Nedan anges biverkningar efter organsystemklass och frekvens.

Frekvenserna definieras enligt följande: 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: ($< 1/10\,000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar har generellt fastställts utifrån data från kliniska prövningar. Incidensen för placebo har tagits i beaktande. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar har generellt fastställts utifrån spontanrapportering efter marknadsintroduktion.

Följande frekvenser uppskattas vid de rekommenderade standarddoserna av ondansetron.

Biverkningsprofilerna för barn och ungdomar var jämförbara med den som observerats för vuxna.

Immunsystemet	
Sällsynta:	Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland svåra, inklusive anafylaxi.
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga:	Huvudvärk.
Mindre vanliga:	Krampanfall, rörelserubbningar (inklusive extrapyramidala reaktioner som dystoniska reaktioner, okulogyr kris och dyskinesi) ⁽¹⁾ .
Sällsynta:	Yrsel främst vid hastig intravenös administrering.
Ögon	
Sällsynta:	Övergående visuella rubbningar (t.ex. dimsyn) främst under hastig intravenös administrering.
Mycket sällsynta:	Övergående visuella rubbningar främst under hastig intravenös administrering. ⁽²⁾
Hjärtat	
Mindre vanliga:	Arytmi, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, bradykardi.
Sällsynta:	QTc-förlängning (inklusive torsade de pointes).
Ingen känd frekvens:	Myokardischemi (se avsnitt 4.4)
Blodkärl	

Vanliga:	Känsla av värme eller rodnad.
Mindre vanliga:	Hypotoni.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga:	Hicka.
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Förstoppning.
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga:	Asymtomatiska förhöjda värden i leverfunktionstester ⁽³⁾ .
Hud och subkutan vävnad	
Mycket sällsynta:	Toxiska hudutslag, inklusive toxisk epidermal nekrolys.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga:	Lokala reaktioner vid det intravenösa injektionsstället.

¹. Observerade utan definitiva bevis på bestående kliniska följdtilstånd.

². I majoriteten av de rapporterade fallen av blindhet gick det över inom 20 minuter. De flesta av patienterna hade fått kemoterapeutiska medel, inklusive cisplatin. Några av fallen av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

³. Dessa händelser observerades vanligen hos patienter som genomgick kemoterapi med cisplatin.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

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

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

Pediatrisk population

Pediatriska fall som överensstämmer med serotonin syndrom har rapporterats efter oavsiktlig oral överdosering av ondansetron (överskridet uppskattat intag på 4 mg/kg) hos spädbarn och barn i åldrarna 12 månader till 2 år.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron. Vid misstänkt överdosering bör symtomatisk och understödande behandling ges enligt vad som är lämpligt.

Vidare hantering bör ske enligt vad som är kliniskt indicerat eller rekommenderas av den nationella giftinformationscentralen, i förekommande fall.

Användning av ippecacuanha för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte eftersom respons hos patienten sannolikt kommer att utebli på grund av ondansetrons antiemetiska effekt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika och läkemedel mot illamående, serotoninantagonister (5-HT₃)
ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent, högsektiv 5HT₃-receptorantagonist. Den exakta verkningsmekanismen vid kontroll av illamående och kräkningar är inte känd. Kemoterapeutiska medel och strålbehandling kan orsaka frisättning av 5HT i tunntarmen, vilket initierar en kräkreflex genom aktivering av vagala afferenter via 5HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktiveringen av vagala afferenter kan även orsaka frisättning av 5HT i area postrema, i botten av fjärde ventrikeln, vilket även kan främja uppkastning genom en central mekanism. Därmed beror effekten av ondansetron för hantering av illamående och kräkningar som orsakas av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling troligen på 5HT₃-receptorantagonism i neuroner både i det perifera och det centrala nervsystemet. Verkningsmekanismerna för postoperativt illamående och kräkningar är inte kända, men det kan finnas banor som är gemensamma med cytotoxiskt orsakat illamående och kräkningar. Ondansetron förändrar inte koncentrationerna av prolaktin i plasma.

QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebo- och positivkontrollerad (moxifloxacin) crossover-studie på 58 friska vuxna män och kvinnor. Doserna av ondansetron innefattade 8 mg och 32 mg som infunderades intravenöst under 15 minuter. Vid den högsta testade dosen på 32 mg var den maximala genomsnittliga (övre gräns på 90 % KI) skillnaden i QTcF av placebo efter baslinjekorrigerig 19,6 (21,5) ms. Vid den lägsta testade dosen på 8 mg var den maximala genomsnittliga (övre gräns på 90 % KI) skillnaden i QTcF av placebo efter baslinjekorrigerig 5,8 (7,8) ms. I denna studie förekom inga QTcF-mätningar över 480 ms, och ingen QTcF-förlängning översteg 60 ms. Inga betydande förändringar observerades i de uppmätta elektrokardiografiska PR- eller QRS-intervallen.

Pediatrisk population

Illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi

Effekten av ondansetron för kontroll av kräkningar och illamående som orsakas av kemoterapi mot cancer studerades i en dubbelblind randomiserad prövning med 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år (S3AB3006). Under dagarna med kemoterapi fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst och ondansetron 4 mg oralt efter 8 till 12 timmar eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst och placebo oralt efter 8 till 12 timmar. Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetronmixtur två gånger om dagen i 3 dagar. Fullständig kontroll över kräkningarna på den värsta dagen med kemoterapi var 49 % (5 mg/m² intravenöst och ondansetron 4 mg oralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst och placebo oralt). Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetronmixtur två gånger om dagen i 3 dagar. Ingen skillnad sågs i biverkningarnas totala incidens eller hur de yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

En dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad prövning (S3AB4003) med 438 patienter i åldrarna 1 till 17 år påvisade fullständig kontroll över kräkningarna på den värsta dagen med kemoterapi hos:

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

Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetronmixtur två gånger om dagen i 2 dagar. Ingen skillnad sågs i biverkningarnas incidens eller hur de yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader undersöktes i en öppen, icke-komparativ, enarmad studie (S3A40320). Alla barn fick tre doser på 0,15 mg/kg intravenös ondansetron, administrerade 30 minuter före kemoterapins start, och sedan 4 och 8 timmar efter den första dosen. Fullständig kontroll över kräkningarna uppnåddes hos 56 % av patienterna.

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

Postoperativt illamående och kräkningar

Effekten av en singeldos ondansetron för förebyggande av postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 670 barn i åldrarna 1 till 24 månader (postkonceptionell ålder ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). De inkluderade försökspersonerna hade planerad elektiv kirurgi under generell anestesi och ASA-status ≤ III. En singeldos ondansetron 0,1 mg/kg administrerades inom fem minuter efter inducering av anestesi. Andelen försökspersoner som upplevde minst en emetisk episod under den 24 timmar långa bedömningsperioden (ITT) var större för patienter på placebo än de som fick ondansetron (28 % jämfört med 11 %, p <0,0001).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier har genomförts med 1469 manliga och kvinnliga patienter (2 till 12 års ålder) som genomgick generell anestesi. Patienterna randomiserades antingen till intravenösa singeldoser ondansetron (0,1 mg/kg för pediatrika patienter med en vikt på 40 kg eller mindre, 4 mg för pediatrika patienter med en vikt på över 40 kg; antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet administrerades under minst 30 sekunder omedelbart före eller efter inducering av anestesi. Ondansetron var betydligt mer effektivt än placebo för att förhindra illamående och kräkningar. En sammanfattning av resultatet av dessa studier återfinns i tabell 3.

Tabell 3: Förebyggande och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter – behandlingsrespons under 24 timmar

Studie	Slutpunkt	Ondansetron Noridem (%)	Placebo (%)	P-värde
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	inget illamående	64	51	< 0,004
S3GT11	ingen uppkastning	60	47	< 0,004

CR = inga emetiska episoder, akuta åtgärder eller tillbakadragande

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Dispositionen av ondansetron efter oral, intramuskulär och intravenös dosering hos vuxna är likartad, med en terminal elimineringshalveringstid på cirka 3 timmar och en distributionsvolym i steady state på cirka 140 l. Ekvivalent systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondansetron.

Ondansetron uppvisar inte hög proteinbindning (70–76 %). Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst genom hepatisk metabolism via ett flertal enzymssystem. Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Avsaknad av enzymet CYP2D6 (debrisokin polymorfism) har ingen effekt på ondansetrons farmakokinetik. Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade vid upprepade dosering. Studier av friska äldre frivilliga försökspersoner har visat små men kliniskt obetydliga åldersrelaterade öknings av både den orala biotillgängligheten och halveringstiden för ondansetron.

Könsskillnader sågs i dispositionen av ondansetron, då kvinnor hade högre absorptionshastighet och -utbredning efter en oral dos samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerat för vikt).

Pediatriisk population

Hos pediatriiska patienter i åldrarna 1 till 4 månader ($n = 19$) som genomgick kirurgi var viktnormaliserad clearance cirka 30 % långsammare än hos patienter i åldrarna 5 till 24 månader ($n = 22$), men jämförbar med patienter i åldrarna 3 till 12 år. Halveringstiden hos patientpopulationen i åldrarna 1 till 4 månader rapporterades vara i genomsnitt 6,7 timmar, jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersintervallen 5 till 24 månader respektive 3 till 12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar hos patientpopulationen i åldrarna 1 till 4 månader kan delvis förklaras av den högre andelen total kroppsvätska hos nyfödda och en större distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron.

Hos pediatriiska patienter i åldrarna 3 till 12 år som genomgick elektiv kirurgi med generell anestesi var de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron lägre jämfört med värdena hos vuxna patienter. Båda parametrarna ökade på ett linjärt sätt med vikten, och vid 12 års ålder närmade sig värdena de hos unga vuxna. När värdena för clearance och distributionsvolym normaliserats efter kroppsvikt var värdena för dessa parametrar likartade mellan populationerna i de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektivt för normalisering av systemisk exponering hos pediatriiska patienter.

Populationsfarmakokinetisk analys utfördes på 428 försökspersoner (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga) i åldrarna 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) för ondansetron efter oral eller intravenös dosering hos barn och ungdomar jämförbar med vuxna, med undantag av spädbarn i åldrarna 1 till 4 månader. Distributionsvolymen var relaterad till ålder, och var lägre hos vuxna än spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt men inte ålder, med undantag för spädbarn i åldrarna 1 till 4 månader. Det är svårt att dra någon slutsats om huruvida en ytterligare åldersrelaterad minskning av clearance förekom hos spädbarn i åldrarna 1 till 4 månader, eller bara normala variationer på grund av det låga antalet försökspersoner i denna åldersgrupp. Eftersom patienter under 6 månaders ålder endast får en singeldos för PONV är det osannolikt att en minskning av clearance är kliniskt relevant.

Äldre

Tidiga fas I-studier på friska äldre frivilliga försökspersoner visade en smärre åldersrelaterad minskning av clearance, och en ökning av halveringstiden för ondansetron. En stor variation mellan individer resulterade dock i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan unga (< 65 års ålder) och äldre individer (≥ 65 års ålder), och inga övergripande skillnader i säkerhet eller effekt observerades mellan unga och äldre cancerpatienter registrerade i kliniska prövningar för CINV som skulle kunna ge stöd åt andra doseringsrekommendationer för äldre.

Baserat på nyare modeller av plasmakoncentrationer av ondansetron och exponeringsrespons förväntas en större effekt på QTcF hos patienter i åldern ≥ 75 år jämfört med unga vuxna. Specifik doseringsinformation ges för patienter äldre än 65 år och äldre än 75 år för intravenös dosering (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15–60 ml/min) är både systemisk clearance och distributionsvolym minskad, vilket resulterar i en liten men kliniskt obetydlig ökning av elimineringshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med svårt nedsatt njurfunktion som behövde regelbunden hemodialys (studerade mellan dialyserna) visade att ondansetrons farmakokinetik var i stort sett oförändrad.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion är ondansetrons systemiska clearance utpräglad minskad med förlängda elimineringshalveringstider (15 till 32 timmar) och en oral biotillgänglighet som närmar sig 100 % på grund av minskad presystemisk metabolism.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

En studie på klonade humana hjärtjonkanaler har visat att ondansetron har potential att påverka hjärtats repolarisering genom blockad av hERG-kaliumkanaler i kliniskt relevanta koncentrationer.

Dosberoende QT-förlängning har observerats i en genomgående QT-studie med frivilliga humana försökspersoner (se avsnitt 5.1). I studier av embryofetal utveckling (embryo- och fostertoxicitet) hos råtta och kanin fick dräktiga djur orala doser ondansetron upp till 15 mg/kg/dag respektive 30 mg/kg/dag under organbildningsperioden. Med undantag för en smärre minskning i maternell kroppsvikt hos kaninerna sågs inga signifikanta effekter av ondansetron på moderdjuren eller utvecklingen av avkomman. Vid doser på 15 mg/kg/dag hos råttor och 30 mg/kg/dag hos kaniner var den maternella dosen cirka 6 respektive 24 gånger så hög som den högsta rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsyta. I en toxicitetsstudie på pre- och postnatal utveckling fick dräktiga råttor orala doser ondansetron på upp till 15 mg/kg/dag från dräktighetsdag 17 till dag 21 efter födseln. Med undantag för en liten minskning av den maternella viktökningen sågs inga effekter på de dräktiga råttorna eller den pre- och postnatala utvecklingen av deras avkommor, inklusive reproduktionsförmågan hos den parade F1-generationen. Vid en dos på 15 mg/kg/dag hos råttor var den maternella dosen cirka 6 gånger så hög som den högsta rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag baserat på kroppsyta.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Citronsyramonohydrat
Natriumcitratdihydrat
Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ondansetron Noridem injektionsvätska ska inte administreras i samma spruta eller infusion som något annat läkemedel. Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Glasampuller: 3 år
Plastampuller förpackade i individuella blister av aluminiumfolie: 3 år
Plastampuller förpackade i en skyddspåse: 3 år
Används inom 4 månader efter att skyddspåsen öppnats.

Efter spädning: Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i 24 timmar vid förvaring vid 25 °C och 36 timmar vid förvaring i kylskåp (2–8 °C). Utspädningar av Ondansetron Noridem injektionsvätska i kompatibla intravenösa infusionsvätskor är stabila under förhållanden med normal rumsbelysning eller dagsljus i minst 24 timmar, och därför behövs inget skydd mot ljus medan infusionen sker.

Ur mikrobiologisk synvinkel, såvida inte metoden för öppning eller spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering, bör produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden under användning användarens ansvar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. För förvaringsanvisningar för det utspädda läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2 ml eller 4 ml polypropylenampuller av blow-fill-seal-typ med skruvlock eller ampuller av klart, färglöst glas (Ph. Eur. typ I).

Plastampullerna är förpackade i individuella blister av aluminiumfolie och placerade i kartonger. Alternativt är remsor med 5 plastampuller förpackade i en skyddspåse och placerade i kartonger. Glasampullerna är placerade i plastaskar inuti kartonger.

Förpackningar med 5 glasampuller eller 5, 10 och 50 plastampuller finns tillgängliga. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ondansetron ska inte autoklaveras.

Eventuell oanvänd produkt eller avfall ska kasseras i enlighet med lokala riktlinjer.

Kompatibilitet med intravenösa vätskor

Ondansetron Noridem injektionsvätska får endast blandas med följande lösningar för infusion som rekommenderas:

Spädningsmedel	Resultterande koncentration av ondansetron
Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning	0,16 mg/ml
Glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning	0,16 mg/ml
Mannitol 100 mg/ml (10 %) infusionsvätska, lösning	0,16 mg/ml
Ringers infusionsvätska, lösning	0,16 mg/ml
Kaliumklorid 3 mg/ml (0,3 %) infusionsvätska, lösning och natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning	0,16 mg/ml
Kaliumklorid 3 mg/ml (0,3 %) infusionsvätska, lösning och glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning	0,16 mg/ml

I enlighet med god farmaceutisk praxis bör utspädningar av ondansetroninjektionsvätska i intravenösa vätskor beredas strax vid infusionstillfället. Det har dock påvisats att utspädningar av ondansetron i polyetylenflaskor med följande intravenösa infusionsvätskor förblir stabila i 24 timmar vid rumstemperatur (25 ± 2 °C) eller 36 timmar i kylskåp (2–8 °C).

Kompatibilitet med andra läkemedel

Ondansetron får administreras genom intravenös infusion med 1 mg/timme, t.ex. från en infusionspåse eller sprutpump. Följande läkemedel får administreras via Y-kopplingen på ett infusionsaggregat för ondansetronkoncentrationer på 16 till 160 mikrogram/ml (t.ex. 8 mg/500 ml respektive 8 mg/50 ml):

Cisplatin:

Koncentrationer upp till 0,48 mg/ml (t.ex. 240 mg i 500 ml) som administreras under en till åtta timmar.

5-fluorouracil:

Koncentrationer upp till 0,8 mg/ml (t.ex. 2,4 g i 3 liter eller 400 mg i 500 ml) som administreras med en hastighet på minst 20 ml per timme (480 ml per 24 timmar). Högre koncentrationer av 5-fluorouracil kan orsaka utfällning av ondansetron. 5-fluorouracilinfusionen kan innehålla upp till 0,045 % vikt/volym magnesiumklorid utöver de övriga hjälpämnen som visats vara kompatibla.

Karboplatin:

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

Etoposid:

Koncentrationer i intervallet 0,14 mg/ml till 0,25 mg/ml (t.ex. 70 mg i 500 ml till 250 mg i 1 l) som administreras under trettio minuter till en timme.

Ceftazidim:

Doser i intervallet 250 mg till 2000 mg, rekonstituerade med vatten för injektionsvätskor enligt tillverkarens rekommendation (t.ex. 2,5 ml för 250 mg och 10 ml för 2 g ceftazidim) och givna som intravenös bolusinjektion under cirka fem minuter.

Cyklofosfamid:

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

Doxorubicin:

Doser i intervallet 10–100 mg, rekonstituerade med vatten för injektionsvätskor, 5 ml per 10 mg doxorubicin, enligt tillverkarens rekommendation och givna som intravenös bolusinjektion under cirka 5 minuter.

Dexametason:

Dexametasonnatriumfosfat 20 mg kan administreras som långsam intravenös injektion under 2-5 minuter via Y-kopplingen på ett infusionsaggregat för att leverera 8 eller 16 mg ondansetron utspädd i 50-100 ml av följande infusionsvätskor:

- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning
- Glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning
- Natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) infusionsvätska, lösning, och glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning under cirka 15 minuter.

Kompatibilitet mellan dexametasonnatriumfosfat och ondansetron har påvisats, vilket stödjer administrering av dessa läkemedel genom samma aggregat, med resulterande koncentrationer i linje med 32 mikrogram – 2,5 mg/ml för dexametasonnatriumfosfat och 8 mikrogram – 1 mg/ml för ondansetron.

Ondansetron Noridem ska inte administreras i samma infusionsspruta som något annat läkemedel.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Ltd.,
Evagorou & Markariou,
Mitsi Building 3, Office 115,
10 65 Nicosia
Cypern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67128

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-10-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-31