

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ondansetron Accord 2 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

1 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 2 mg ondansetron (som ondansetron hydrokloriddihydrat)

Hver ampulle med 2 ml inneholder 4 mg ondansetron (som ondansetron hydrokloriddihydrat).

Hver ampulle med 4 ml inneholder 8 mg ondansetron (som ondansetron hydrokloriddihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt: 1 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, inneholder 3,62 mg natrium som natriumsitrat, natriumklorid og natriumhydroksid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt.6.1

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning,

Klar, fargeløs oppløsning

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

#### Voksne:

Behandling av kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi eller strålebehandling, profylakse og behandling av postoperativ kvalme og brekninger (PONV).

#### Pediatrisk populasjon:

Behandling av kjemoterapi-indusert kvalme og brekninger hos barn  $\geq 6$  måneder.

Profylakse og behandling av postoperativ kvalme og brekninger hos barn  $\geq 1$  måned.

### **4.2 Dosering og administreringsmåte**

#### Dosering

Kvalme og brekninger indusert av kjemoterapi eller strålebehandling.

#### Voksne:

Det emetogene potensialet av kreftbehandling varierer i henhold til dosering og kombinasjoner av anvendt kjemoterapi og strålebehandling. Administreringsvei og dosering av ondansetron bør være fleksibel i doseringsområdet 8-32 mg/dag og bestemmes som vist nedenfor.

#### *Emetogen kjemoterapi- og strålebehandling:*

Ondansetron kan administreres enten rektalt, peroralt (tabletter eller miksturmikstur), intravenøst eller intramuskulært.

For de fleste pasienter som får emetogen kjemoterapi eller strålebehandling, skal ondansetron 8 mg administreres som en langsom intravenøs injeksjon (i løpet av minst 30 sekunder) eller intramuskulær injeksjon, umiddelbart før behandling, etterfulgt av 8 mg peroralt hver 12. time.

For å beskytte mot forsinket eller forlenget emese etter de første 24 timer, skal peroral eller rektal behandling med ondansetron fortsette i opptil 5 dager etter en behandlingskur.

Høyemetogen kjemoterapi: For pasienter som får høyemetogen kjemoterapi, f. eks. høye doser med cisplatin, kan ondansetron gis enten peroralt, rektalt, intravenøst eller intramuskulært. Ondansetron har vist seg å ha samme effekt de første 24 timer av cellegiftbehandling ved alle følgende doseregimer:

- En enkeltdose på 8 mg ved langsom intravenøs injeksjon (i løpet av minst 30 sekunder) eller intramuskulær injeksjon umiddelbart før kjemoterapi.
- En dose på 8 mg ved langsom intravenøs injeksjon (i løpet av minst 30 sekunder) eller intramuskulære doser på 8 mg med 2-4 timers mellomrom, eller ved en konstant infusjon på 1 mg/time i opptil 24 timer.
- En maksimal intravenøs startdose på 16 mg fortynnet i 50–100 ml saltløsning eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6) og infundert over minst 15 minutter rett før kjemoterapi. Startdosen med ondansetron kan etterfølges av to ytterligere 8 mg intravenøse doser (i løpet av minst 30 sekunder) eller intramuskulære doser med fire timers mellomrom.
- En enkeltdose på mer enn 16 mg må ikke gis grunnet doseavhengig økning av risiko for QT-forlengelse (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Valg av doseringsregime gjøres på grunnlag av kurens emetiske potensiale. Effekten av ondansetron ved høyemetogen kjemoterapi kan forsterkes ved å legge til en enkel intravenøs 20 mg dose av deksametason natriumfosfat administrert umiddelbart før kjemoterapibehandling.

For å beskytte mot forsinket eller forlenget emese etter de første 24 timene kan peroral eller rektal behandling med ondansetron fortsette i opptil 5 dager etter en behandlingskur.

#### Pediatrisk populasjon:

##### Kjemoterapi-indusert kvalme og brekninger (CINV) hos barn $\geq$ 6 måneder og ungdom:

Dosen for CINV kan beregnes på grunnlag av kroppsoverflate (BSA) eller vekt – se nedenfor. I pediatriske kliniske studier ble ondansetron gitt via IV-infusjon fortynnet i 25 til 50 ml saltløsning eller annen kompatibel infusjonsvæske og infundert i løpet av minst 15 minutter.

Vektbasert dosering fører til høyere totale doser sammenlignet med dosering basert på kroppsoverflate – se pkt. 4.4. og 5.1.

Ondansetron hydroklorid skal fortynnes i 5 % glukose eller 0,9 % natriumklorid eller annen kompatibel infusjonsvæske (se pkt. 6.6) og infunderes intravenøst i ikke mindre enn 15 minutter.

Det foreligger ingen data fra kontrollerte kliniske undersøkelser om bruk av Ondansetron Accord til forebygging av forsinket eller forlenget CINV. Det foreligger ingen data fra kontrollerte kliniske undersøkelser om bruk av Ondansetron Accord ved kvalme og brekninger induert av strålebehandling hos barn.

#### Dosering ved kroppsoverflate (BSA):

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kjemoterapi som en enkel intravenøs dose på 5 mg/m<sup>2</sup>. Den intravenøse enkeltdosen må ikke overskride 8 mg.

Peroral dosering kan begynne 12 timer senere og kan fortsette i opptil 5 dager (Tabell 1).

Total dose i løpet av 24 timer (gitt som oppdelte doser) må ikke overskride voksen dose på 32 mg.

Tabell 1: BSA-basert dosering for kjemoterapi - Barn  $\geq 6$  måneder og ungdom

| BSA                                                   | Dag 1 <sup>a,b</sup>                                                   | Dag 2-6 <sup>b</sup>                     |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| $< 0,6 \text{ m}^2$                                   | 5 mg/m <sup>2</sup> IV pluss 2 mg mikstur etter 12 timer               | 2 mg mikstur hver 12. time               |
| $> 0,6 \text{ m}^2 \text{ til } \leq 1,2 \text{ m}^2$ | 5 mg/m <sup>2</sup> IV pluss 4 mg mikstur etter 12 timer               | 4 mg mikstur eller tablett hver 12. time |
| $> 1,2 \text{ m}^2$                                   | 5 mg/m <sup>2</sup> IV pluss 8 mg mikstur eller tablett etter 12 timer | 8 mg mikstur eller tablett hver 12. time |

<sup>a</sup> Intravenøs dose må ikke overskride 8 mg.

<sup>b</sup> Total daglig dose i løpet av 24 timer (gitt som oppdelte doser) må ikke overskride voksen dose på 32 mg.

Merk: Ikke alle legemiddelformer vil nødvendigvis være tilgjengelige.

#### Dosering ved kroppsvekt:

Vektbasert dosering fører til høyere totale doser sammenlignet med dosering basert på kroppsvekt (BSA) – (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kjemoterapi som en enkel intravenøs dose på 0,15 mg/kg. Den intravenøse enkeltdosen må ikke overskride 8 mg.

To ytterligere intravenøse doser kan gis med 4-timers mellomrom. Peroral dosering kan begynne 12 timer senere og kan fortsette i opptil 5 dager (Tabell 2).

Den totale dosen i løpet av 24 timer (gitt som oppdelte doser) må ikke overskride dosen for voksne på 32 mg.

Tabell 2: Vektbasert dosering for kjemoterapi - barn  $\geq 6$  måneder og ungdom

| Vekt                 | Dag 1 <sup>(a,b)</sup>                       | Dag 2-6 <sup>(b)</sup>                   |
|----------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|
| $\leq 10 \text{ kg}$ | Opptil 3 doser på 0,15 mg/kg IV hver 4. time | 2 mg mikstur hver 12. time               |
| $> 10 \text{ kg}$    | Opptil 3 doser på 0,15 mg/kg IV hver 4. time | 4 mg mikstur eller tablett hver 12. time |

<sup>a</sup> Intravenøs dose må ikke overskride 8 mg.

<sup>b</sup> Total dose i løpet av 24 timer (gitt som oppdelte doser) må ikke overskride voksen dose på 32 mg.

Merk: Ikke alle legemiddelformer vil nødvendigvis være tilgjengelige.

#### Eldre:

For pasienter i alderen 65-74 år kan doseringen angitt for voksne følges. Alle intravenøse doser skal fortynnes i 50-100 ml saltløsning eller andre kompatible infusjonsvæsker (se pkt. 6.6) og infunderes over 15 minutter.

Hos pasienter  $\geq 75$  år, skal startdosen av Ondansetron ikke overstige 8 mg. Alle intravenøse doser skal fortynnes i 50-100 ml saltløsning eller andre kompatible infusjonsvæsker (se pkt. 6.6) og infunderes over 15 minutter.

Startdosen på 8 mg kan etterfølges av ytterligere to intravenøse doser på 8 mg infundert over 15 minutter og gitt med minst fire timers mellomrom (se pkt. 5.2).

#### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Det kreves ingen justering av daglig dosering, doseringsfrekvens eller administreringsmåte.

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Hos personer med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon er clearance av ondansetron signifikant nedsatt og serumhalveringstid signifikant forlenget. En total daglig dose på 8 mg bør ikke overskrides hos disse pasientene, og parenteral eller peroral administrasjon er derfor anbefalt.

#### Pasienter med svekket spartein/debrisoquinmetabolisme:

Eliminasjonshalveringstiden for ondansetron er ikke påvirket hos personer med svekket metabolisering av spartein og debrisoquin. Gjentatt dosering hos disse pasientene vil derfor gi samme eksponeringsnivåer av legemidlet som hos den generelle befolkningen. Det kreves ingen justering av daglig dosering eller doseringsfrekvens.

#### Postoperativ kvalme og brekninger (PONV):

##### Voksne:

For å forebygge postoperativ kvalme og brekninger kan ondansetron administreres peroralt eller ved intravenøs eller intramuskulær injeksjon.

Ved induksjon av anestesi kan en enkeltdose ondansetron på 4 mg administreres som intramuskulær eller langsom intravenøs injeksjon.

En enkeltdose på 4 mg gitt som intramuskulær eller langsom intravenøs injeksjon anbefales til behandling av etablert postoperativ kvalme og brekninger.

##### Pediatrisk populasjon:

#### Postoperative kvalme og brekninger (PONV) hos barn $\geq 1$ måned og ungdom.

Til forebygging av postoperativ kvalme og brekninger hos pediatriske pasienter som har kirurgiske inngrep under full narkose kan en enkeltdose med ondansetron administreres ved langsom intravenøs injeksjon (ikke under 30 sekunder) ved en dose på 0,1 mg/kg opptil maksimalt 4 mg enten før, under eller etter induksjon av anestesi.

Det foreligger ingen data om bruk av ondansetron til behandling av PONV hos barn under 2 år.

##### Eldre:

Det er begrenset erfaring med bruk av ondansetron til forebygging og behandling av postoperativ kvalme og brekninger hos eldre. Ondansetron tolereres godt hos pasienter over 65 år som får kjemoterapi.

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Ingen endring av daglig dose, doseringsfrekvens eller administreringsvei er nødvendig.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon: Clearance av ondansetron er signifikant redusert, og halveringstid i serum signifikant forlenget hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos slike pasienter bør den totale daglige dosen på 8 mg ikke overskrides, og parenteral eller peroral administrasjon er derfor anbefalt.

#### Pasienter med langsom metabolisme av spartein/debrisoquin:

Halveringstiden til ondansetron er ikke endret hos pasienter klassifisert med langsom metabolisme av spartein og debrisoquin. Gjentatt dosering hos slike pasienter vil derfor ikke gi andre eksponeringsnivåer enn hos den generelle populasjonen, og ingen endring i daglig dosering eller doseringsfrekvens er nødvendig.

#### Administrasjonsmåte

Til intravenøs injeksjon eller intramuskulær injeksjon eller intravenøs infusjon etter fortynning.

For instruksjoner vedrørende fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6

Forskrivere som har til hensikt å bruke ondansetron til forebygging av forsinket kvalme og brekninger forbundet med kjemoterapi eller strålebehandling hos voksne, ungdom og barn, må ta hensyn til gjeldende praksis og relevante retningslinjer.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Samtidig bruk av apomorfin (se pkt. 4.5). Overfølsomhet overfor en eller flere komponenter i legemidlet.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Ondansetron metaboliseres i stor grad i leveren. Leverclearance reduseres og halveringstiden øker hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. På grunn av begrenset erfaring med slike pasienter, tilrådes forsiktighet i behandlingen. Den daglige dosen bør justeres hos disse pasientene (se pkt. 4.2).

Det er rapportert overfølsomhetsreaksjoner hos pasienter som har vist overfølsomhet overfor andre selektive 5HT<sub>3</sub>-reseptorantagonister.

Respiratoriske hendelser skal behandles symptomatisk, og leger må være spesielt oppmerksomme på at de kan være forløpere for overfølsomhetsreaksjoner.

Ondansetron forlenger QT-intervallet på en doseproporsjonal måte (se pkt. 5.1). I tillegg er det rapportert tilfeller av Torsade de Pointes etter markedsføring hos pasienter som brukte ondansetron. Unngå ondansetron hos pasienter med medfødt forlenget QT-syndrom. Ondansetron bør gis med forsiktighet til pasienter som har eller kan utvikle QTc-forlengelse, inkludert pasienter med elektrolyttabnormiteter, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier eller pasienter som tar andre legemidler som forårsaker QT-forlengelse eller elektrolyttabnormiteter..

Det foreligger rapporter etter markedsføring om pasienter med serotonergt syndrom (inkludert endret mental tilstand, autonom ustabilitet og nevrologiske uregelmessigheter) etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler (inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin- og noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)). Dersom samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler kan forsvares klinisk anbefales hensiktsmessig observasjon av pasienten.

Siden det er kjent at ondansetron øker transittiden i tykktarmen, bør pasienter med tegn på subakutt tarmobstruksjon overvåkes nøye etter administrering.

Hos pasienter med adenotonsillær kirurgi kan forhindring av kvalme og oppkast med ondansetron maskere okkult blødning. Slike pasienter bør derfor følges nøye etter bruk av ondansetron.

Tilfeller av myokardiskemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ondansetron. Hos enkelte pasienter viste symptomene seg umiddelbart etter at ondansetron ble gitt, særlig ved intravenøs administrering. Pasientene bør advares om tegn og symptomer på myokardiskemi.

Dette legemidlet inneholder 7,24 mg natrium per ampulle med 2 ml (eller 14,48 mg per ampulle med 4 ml). Dette tilsvarer 0,36 % (eller 0,72 %) av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

#### Pediatrisk populasjon:

Pediatriske pasienter som får behandling med ondansetron sammen med hepatotoksiske cytostatika skal overvåkes nøye for eventuell svekket leverfunksjon.

#### CINV:

Når en beregner dosen på grunnlag av mg/kg og administrerer tre doser med 4 timers mellomrom, vil den totale dosen være høyere enn ved administrasjon av én enkeltdose på 5 mg/m<sup>2</sup> etterfulgt av en oral dose. Komparativ effekt av disse to forskjellige doseringsregimene er ikke undersøkt i kliniske studier. Sammenligning fra ulike kliniske studier tyder på at begge regimer har en lignende effekt (se pkt 5.1).

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Det er ikke påvist at ondansetron induserer eller hemmer metabolismen av andre legemidler som ofte administreres samtidig. Spesifikke studier har vist at det ikke forekommer farmakokinetiske interaksjoner når ondansetron administreres samtidig med alkohol, tramadol, furosemid, propofol eller temazepam.

Ondansetron metaboliseres av flere cytokrom P-450 enzymer i leveren: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Ettersom flere enzymer er i stand til å metabolisere ondansetron, vil hemming eller redusert aktivitet av ett enzym (f. eks. genetisk defekt i CYP2D6) normalt kompenseres av andre enzymer og føre til kun liten eller ikke signifikant endring i clearance eller dosering.

Forsiktighet bør utvises når ondansetron gis samtidig med legemidler som forlenger QT-intervallet og/eller forårsaker elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Bruk av ondansetron med QT-forlengende legemidler kan føre til ytterligere QT-forlengning. Samtidig bruk av ondansetron med kardiotoxiske legemidler (f. eks. antracykliner, for eksempel doxorubicin, daunorubicin eller trastuzumab), antibiotika (for eksempel erytromycin), antimykotika (for eksempel ketokonazol), antiarytmika (for eksempel amiodaron) og betablokkere (for eksempel atenolol eller timolol) kan øke risikoen for arytmier (se pkt. 4.4).

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRI og SNRI):

Det foreligger rapporter etter markedsføring om pasienter med serotonergt syndrom (inkludert endret mental tilstand, autonom ustabilitet og nevromuskulære uregelmessigheter) etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler (inkludert SSRI og SNRI). (Se pkt. 4.4.)

*Apomorfin:* Samtidig bruk av apomorfin er kontraindisert. Dette er basert på rapporter om uttalt hypotensjon og bevisstløshet når ondansetron ble administrert sammen med apomorfinhydroklorid.

*Fenytoin, karbamazepin og rifampicin:* Hos pasienter behandlet med potente CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin og rifampicin), økte oral clearance av ondansetron, og konsentrasjonen av ondansetron i blodet ble redusert.

*Tramadol:* Data fra små studier tyder på at ondansetron kan redusere den analgetiske effekten av tramadol.

Absorpsjon av peroralt administrert ondansetron påvirkes ikke av antacider.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Fertile kvinner

Fertile kvinner bør vurdere bruk av prevensjonsmidler.

#### Graviditet

Basert på erfaring fra humane epidemiologiske studier kan ondansetron forårsake orofasiale misdannelser ved administrering i første trimester av graviditeten.

I en kohortstudie som inkluderte 1,8 millioner graviditeter, var bruk i første trimester assosiert med en økt risiko for leppespalter (3 ekstra tilfeller per 10 000 behandlede kvinner; justert relativ risiko 1,24,

(95% KI 1,03-1,48)).

Tilgjengelige epidemiologiske studier på hjertemisdannelser viser motstridende resultater. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Ondansetron skal ikke brukes under første trimester av graviditeten.

#### Amming

Det finnes ingen data om utskillelse av ondansetron i morsmelk hos mennesker. Undersøkelser har vist at ondansetron går over i melk hos dyr. Det anbefales derfor at mødre som får ondansetron ikke skal amme sine barn.

#### Fertilitet

Det er ingen informasjon om effekten av ondansetron på fertilitet. Ondansetron har ingen effekt på fertiliteten til dyr i undersøkelser (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ondansetron har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er angitt nedenfor etter organklasser og frekvens. Frekvenskonvensjonen defineres som følger: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  og  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  og  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10,000$  og  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10,000$ ). Svært vanlige, vanlige og mindre vanlige bivirkninger er vanligvis bestemt ut fra data fra kliniske studier, der det er tatt hensyn til insidensen for placebo. Sjeldne og svært sjeldne bivirkninger er vanligvis bestemt ut fra spontanrapportering etter markedsføring.

Følgende frekvenser er anslått for de vanlige anbefalte doser med ondansetron.

#### **Forstyrrelser i immunsystemet**

Sjeldne: Umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner, noen ganger alvorlige inkl. anafylaksi\*.  
Ikke kjent: Utslett, pruritus

\* Se pkt. 4.4.

#### **Nevrologiske sykdommer**

Svært vanlige: Hodepine.

Mindre vanlige: Anfall, bevegelsesforstyrrelser som (inkludert ekstrapyramidale reaksjoner, for eksempel dystonireaksjoner, okulogyre kriser / dystonireaksjoner og dyskinesi) observert uten konkret bevis på vedvarende kliniske følgesykdommer.

Sjeldne: Svimmelhet ved hurtig i.v. administrering.

#### **Øyesykdommer**

Sjeldne: Forbigående synsforstyrrelser (f. eks. tåkesyn), hovedsakelig ved hurtig i.v. administrering.

Svært sjeldne: Forbigående blindhet hovedsakelig under i.v. administrering.

Flertallet av blindhetstilfellene som ble rapportert, ble korrigert innen 20 minutter. De fleste pasientene hadde fått kjemoterapeutiske midler, som inkluderte cisplatin. Noen av tilfellene med forbigående blindhet som ble rapportert, var av kortikalt opphav.

#### **Hjertesykdommer\***

Mindre vanlige: Arytmier, bryst smerter med eller uten ST-segmentdepresjon, bradykardi.

Sjeldne: Forlengelse av QTc-intervall (inkludert Torsade de Pointes).

Ikke kjent: Myokardiskemi (se pkt. 4.4)

\* Se pkt. 4.4

### **Karsykdommer**

Vanlige: Følelse av varme eller blussing.

Mindre vanlige: Hypotensjon.

### **Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum**

Mindre vanlige: Hikke.

### **Gastrointestinale sykdommer**

Vanlige: Obstipasjon\*.

Sjeldne: Diaré og magesmerter\*

\* Se pkt. 4.4

### **Sykdommer i lever og galleveier**

Mindre vanlige: Asymptomatiske økninger i leverfunksjonstester\*#.

\* Se pkt. 4.4

# Disse tilfellene ble vanligvis observert hos pasienter som får kjemoterapi med cisplatin.

### **Hud- og underhudssykdommer**

Svært sjeldne: alvorlige bulløse hudreaksjoner inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

### **Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet**

Vanlige: Lokale reaksjoner rundt IV-injeksjonsstedet.

Ikke kjent: Ødem

### *Bivirkninger hos barn og ungdom*

Bivirkningsprofiler hos barn og ungdom er tilsvarende de som er sett hos voksne.

### **Melding av mistenkte bivirkninger**

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via Statens legemiddelverk på [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer og tegn

Det er begrenset erfaring med overdosering av ondansetron. I de fleste tilfellene var symptomene like de som allerede var rapportert hos pasienter som fikk anbefalte doser (se pkt. 4.8). Blant rapporterte symptomer er synsforstyrrelser, alvorlig obstipasjon, hypotensjon og en vasovagal episode med forbigående AV-blokk grad 2.

Ondansetron forårsaker en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet. Ved overdosering anbefales EKG-monitorering.

Tilfeller som er forenlige med serotonergt syndrom har blitt rapportert hos unge barn etter oral overdosering.

### Pediatrisk populasjon



Pediatriiske tilfeller forenelige med serotonergt syndrom har blitt rapportert etter utilsiktet overdose av oralt ondansetron (overskredet estimert inntak på 4 mg/kg) hos spedbarn og barn i alderen 12 måneder til 2 år.

### Behandling

Det finnes intet spesifikt antidot mot ondansetron. Ved mistanke om overdosering skal det derfor gis symptomatisk og støttende behandling ettersom nødvendig.

Ytterligere behandling skal utføres som klinisk indisert eller som anbefalt av Giftinformasjonen, når tilgjengelig.

Det anbefales ikke å bruke ipecacuanha for å behandle overdose med ondansetron, da det er lite sannsynlig pasientene vil reagere på grunn av den antiemetisk virkningen til ondansetron.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Serotonin (5HT<sub>3</sub>)-antagonister, ATC-kode: A04AA01

### Virkningsmekanisme

Ondansetron er en potent og svært selektiv 5HT<sub>3</sub> reseptorantagonist.

Eksakt virkningsmekanisme ved kontroll av kvalme og brekninger er ikke kjent. Kjemoterapi og strålebehandling kan forårsake frigjøring av 5HT i tynntarmen og fremkalle en brekningsrefleks ved å aktivere afferente vagusnerver via 5HT<sub>3</sub>-reseptorer. Ondansetron blokkerer initiering av denne refleksen. Aktivisering av afferente vagusnerver kan også forårsake frigjøring av 5HT i area postrema, lokalisert i bunnen av hjernens fjerde ventrikel, og dette kan også fremkalle emese via en sentral mekanisme. Effekten av ondansetron ved behandling av kvalme og brekninger induert av kjemoterapi og strålebehandling skyldes sannsynligvis antagonisme av 5HT<sub>3</sub>-reseptorer på neuroner lokalisert både i det perifere og det sentrale nervesystemet.

Virkningsmekanismen ved postoperativ kvalme og brekninger er ikke kjent, men den kan være den samme som ved kvalme og brekninger induert av cytostatika.

Forskning viser at ondansetron ikke påvirker psykomotoriske evner og har ingen sedativ virkning. Ondansetron endrer ikke plasmakonsentrasjoner av prolaktin. Kliniske studier viser at andre formuleringer av ondansetron, som stikkpiller, er mindre effektive i behandlingen av cisplatin-indusert kvalme og brekninger enn ondansetron injeksjon/tabletter.

### QT-forlengelse

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet ble evaluert i en dobbeltblindet, randomisert placebo- og positiv (moksifloksacin) kontrollert crossover-studie av 58 friske voksne menn og kvinner. Ondansetron doser inkluderte 8 mg og 32 mg infundert intravenøst over 15 minutter. Ved den høyeste testede dosen på 32 mg var den maksimale gjennomsnittlige (øvre grense på 90 % CI) forskjellen i QTcF fra placebo etter baselinekorleksjon 19,6 (21,5) msek. Ved den lavere testede dosen på 8 mg var den maksimale gjennomsnittlige (øvre grense på 90 % CI) forskjellen i QTcF fra placebo etter baselinekorleksjon 5,8 (7,8) msek.

I denne studien fantes det ingen QTcF-målinger på mer enn 480 msek. og ingen QTcF-forlengelse på mer enn 60 msek. Det ble ikke observert signifikante endringer i de målte elektrokardiografiske PR- eller QRS-intervallene.

### Pediatrisk populasjon:

#### *Kvalme og brekninger induisert av kjemoterapi (CINV)*

Effekten av ondansetron ved kontroll av kvalme og brekninger induisert av kreftbehandling med cytostatika ble vurdert i en dobbeltblind, randomisert undersøkelse med 415 pasienter fra 1-18 år (S3AB3006). På dagene med kjemoterapi fikk pasientene enten ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> intravenøst og ondansetron 4 mg peroralt etter 8 til 12 timer eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenøst og placebo etter 8 til 12 timer. Postkjemoterapi fikk begge gruppene 4 mg ondansetron mikstur to ganger om dagen i 3 dager. Fullstendig kontroll av emese på den verste dagen med kjemoterapi var 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> intravenøst og ondansetron 4 mg peroralt) og 41 % (0,45 mg/kg intravenøst og placebo peroralt).

En dobbeltblind randomisert placebokontrollert undersøkelse (S3AB4003) med 438 pasienter fra 1 - 17 år viste fullstendig kontroll av emese på den verste dagen med kjemoterapi hos:

73 % av pasientene når ondansetron ble administrert intravenøst med en dose på 5 mg/m<sup>2</sup> intravenøst sammen med 2-4 mg deksametason peroralt.

71 % av pasientene når ondansetron ble administrert som mikstur med en dose på 8 mg sammen med 2 til 4 mg deksametason peroralt på dagene med kjemoterapi.

Postkjemoterapi fikk begge gruppene 4 mg ondansetron mikstur to ganger daglig i 2 dager. Det var ingen forskjell i den samlede insidensen eller typen bivirkninger mellom de to behandlingsgruppene.

Effekten av ondansetron hos 75 barn fra 6 - 48 måneder ble undersøkt i en åpen, ikke-sammenlignende studie med kun en gruppe (S3A40320). Alle barna fikk tre 0,15 mg/kg doser med intravenøs ondansetron, administrert 30 minutter førs start av kjemoterapi og deretter 4 og 8 timer etter første dose. Fullstendig kontroll av emese ble oppnådd hos 56 % av pasientene.

En annen åpen, ikke-operativ studie med kun en gruppe (S3A239) utforsket effekten av én intravenøs dose på 0,15 mg/kg ondansetron etterfulgt av to 4 mg doser med ondansetron hos barn < 12 år og 8 mg for barn ≥ 12 år (totalt antall barn n = 28). Fullstendig kontroll av emese ble oppnådd hos 42 % av pasientene.

#### *Profylakse for postoperativ kvalme og brekninger (PONV)*

Effekten av en enkeltdose med ondansetron ved forebygging av postoperativ kvalme og brekninger ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 670 barn fra 1 - 24 måneder (post-konseptuell alder ≥ 44 uker, vekt ≥ 3 kg). Inkluderte pasienter skulle opereres med full narkose, og hadde ASA-status ≤ III. En enkeltdose ondansetron 0,1 mg/kg ble administrert innen fem minutter etter induksjon av anestesi. Andelen av pasienter som opplevde minst én episode med brekninger i løpet av den 24-timer lange evalueringsperioden (ITT) var større for pasienter som fikk placebo enn pasienter som fikk ondansetron (28 % vs. 11 % p<0,0001).

Fire dobbeltblinde, placebokontrollerte studier ble gjennomført hos 1469 menn og kvinner (2 til 12 år) som fikk full narkose. Pasienter ble randomisert til enten enkle intravenøse doser med ondansetron (0,1 mg/kg for pediatriske pasienter på 40 kg eller mindre, 4 mg for pediatriske pasienter på over 40 kg; antall pasienter = 735) eller placebo (antall pasienter = 734). Studielegemidlet ble administrert i minst 30 sekunder, rett før eller etter induksjon av anestesi. Ondansetron var signifikant mer effektivt enn placebo til å forebygge kvalme og brekninger. Resultatene fra disse studiene er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3 Forebygging og behandling av PONV hos pediatriske pasienter – behandlingsrespons over 24 timer

| Studie | Sluttpunkt | Ondansetron % | Placebo % | p-verdi |
|--------|------------|---------------|-----------|---------|
| S3A380 | CR         | 68            | 39        | ≤ 0,001 |

|        |              |    |    |              |
|--------|--------------|----|----|--------------|
| S3GT09 | CR           | 61 | 35 | $\leq 0,001$ |
| S3A381 | CR           | 53 | 17 | $\leq 0,001$ |
| S3GT11 | ingen kvalme | 64 | 51 | 0,004        |
| S3GT11 | ingen emese  | 60 | 47 | 0,004        |

CR = ingen episoder med brekninger, redning eller uttrekning  
Ondansetron endrer ikke prolaktinkonsentrasjoner i blodet.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til ondansetron er uendret etter gjentatt dosering.

### a) De generelle egenskapene til ondansetron

#### Absorpsjon

Etter peroral administrering av 8 mg, oppnås en maksimal plasmakonsentrasjon på 30 mg/ml etter ca. 1 ½ time. Med doser høyere enn 8 mg, vil eksponeringen for ondansetron øke mer enn doseproporsjonalt.

Gjennomsnittlig biotilgjengelighet hos friske, mannlige forsøkspersoner etter administrering av en enkel tablett på 8 mg, er ca. 55 til 60 %.

Biotilgjengelighet ved inntak av mat er 17 % høyere. Denne økningen er ikke signifikant.

Etter i.v. administrasjon av ondansetron, oppnås sammenlignbar systemisk eksponering.

#### Distribusjon

Proteinbinding i plasma er 70–76 %. Det teoretiske distribusjonsvolumet er 2,5 l/kg.

#### Biotransformasjon

Ondansetron metaboliseres hovedsakelig i leveren ved hjelp av flere cytokrom P450-enzymmer: CYP3A4, CYP1A2 og CYP2D6. Mangel på enzymet CYP2D6 (fenotypisk langsomme omsettere av 2D6) har ingen effekt på farmakokinetikken til ondansetron.

#### Eliminasjon

Metabolittene utskilles i avføring og urin. Mindre enn 5 % av ondansetron utskilles uforandret i urin. Terminal halveringstid til ondansetron etter peroral eller i.v. administrering er omtrent den samme og ca. 3 timer.

Farmakokinetikken til ondansetron er stort sett lineær, med kun små avvik i løpet av akkumuleringsfasen frem til steady state.

### b) Pasientkarakteristika

#### Barn og ungdom (1 måned – 17 år)

Hos pediatrike pasienter på 1-4 måneder (n=19) som ble operert var clearance etter korreksjon for kroppsvekt ca. 30 % langsommere enn hos pasienter på 5 - 24 måneder, men sammenlignbar med pasienter på 3 - 12 år. Halveringstiden i pasientpopulasjonen på 1 - 4 måneder var gjennomsnittlig 6,7 timer sammenlignet med 2,9 timer hos pasienter i alderen 5 - 24 måneder og 3 - 12 år. Forskjellene i farmakokinetiske parametre i pasientgruppen 1 - 4 måneder kan delvis forklares med den høyere prosentandelen av kroppsvæske hos nyfødte og spedbarn og et høyere distribusjonsvolum for vannløselige legemidler som ondansetron.

Hos pediatrike pasienter på 3 - 12 år som undergikk elektiv kirurgi under full narkose var absolutte verdier for både clearance og distribusjonsvolum av ondansetron redusert sammenlignet med verdiene

hos voksne pasienter. Begge parametre økte lineært med vekt, og ved 12 år nærmet verdiene seg verdier hos unge voksne. Når clearance og distribusjonsvolum ble korrigert for kroppsvekt var verdiene for disse parametre lignende i de forskjellige aldersgruppene. Bruk av vektbasert dosering kompenserer for aldersrelaterte endringer, og er effektivt når det gjelder å normalisere systemisk eksponering hos pediatriske pasienter.

Tabell 4. Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter i alderen 1 måned til 18 år

| Studie                                             | Pasient-<br>populasjon<br>(intravenøs<br>dose)                                 | Alder           | N   | AUC                     | CL       | VD <sub>ss</sub> | T <sub>1/2</sub> |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----|-------------------------|----------|------------------|------------------|
|                                                    |                                                                                |                 |     | (ng.u/ml)               | (l/u/kg) | (l/kg)           | (u)              |
|                                                    |                                                                                |                 |     | Geometrisk gjennomsnitt |          |                  | Gj.snitt         |
| S3A40319 <sup>1</sup>                              | Operasjon<br>(0,1 eller<br>0,2 mg/kg)                                          | 1–4<br>måneder  | 19  | 360                     | 0,401    | 3,5              | 6,7              |
| S3A40319 <sup>1</sup>                              | Operasjon<br>(0,1 eller<br>0,2 mg/kg)                                          | 5–24<br>måneder | 22  | 236                     | 0,581    | 2,3              | 2,9              |
| S3A40320<br>&<br>S3A40319<br>Pop PK <sup>2,3</sup> | Kreft/<br>operasjon<br>(0,15 mg/kg<br>hver 4. time<br>/0,1 eller<br>0,2 mg/kg) | 1–48<br>måneder | 115 | 257                     | 0,582    | 3,65             | 4,9              |
| S3KG02 <sup>4</sup>                                | Operasjon<br>(2 mg eller<br>4 mg)                                              | 3–12 år         | 21  | 240                     | 0,439    | 1,65             | 2,9              |
| S3A-150                                            | Kreft (0,15<br>mg/kg hver<br>4 time)                                           | 4–18 år         | 21  | 247                     | 0,599    | 1,9              | 2,8              |

1 Enkel intravenøs dose med ondansetron: 0,1 eller 0,2 mg/kg

2 PK-populasjon: 64 % kreftpasienter og 36 % kirurgiske pasienter

3 Anslått populasjon; AUC basert på en dose på 0,15 mg/kg

4 Enkel intravenøs dose med ondansetron: 2 mg (3–7 år) eller 4 mg (8–12 år).

En farmakokinetisk populasjonsanalyse ble gjennomført hos 428 pasienter (kreftpasienter, kirurgiske pasienter og friske frivillige) i alderen 1 måned til 44 år etter intravenøs administrasjon av ondansetron. Basert på denne analysen var systemisk eksponering (AUC) av ondansetron etter peroral eller intravenøs dosering hos barn og ungdom sammenlignbar med hos voksne, med unntak av spedbarn i alderen 1 til 4 måneder. Det er vanskelig å konkludere om det fantes en ekstra reduksjon i clearance knyttet til alderen hos spedbarn fra 1 til 4 måneder eller bare en naturlig variasjon grunnet det lave antallet pasienter som ble undersøkt i denne aldersgruppen. Siden pasienter under 6 måneder kun får en enkelt dose ved PONV, er det ikke sannsynlig at redusert clearance er klinisk relevant.

### Eldre

Tidlige fase I-studier med friske frivillige eldre viste en svak aldersrelatert reduksjon i clearance, og en økning i halveringstid for ondansetron. Men store individuelle forskjeller resulterte i betydelig overlapping i farmakokinetiske parametre mellom unge (< 65 år) og eldre pasienter (≥ 65 år). Det ble ikke observert noen forskjeller i sikkerhet og effekt mellom unge og eldre kreftpasienter som deltok i kliniske studier for CINV.

Basert på nyere ondansetron plasmakonsentrasjoner og eksponering-respons modellering, forventes en større effekt på QTcF hos pasienter ≥ 75 år sammenlignet med yngre voksne etter i.v. injeksjon av ondansetron. Spesifikk doseringsinformasjon er angitt for pasienter 65 til 75 år og over 75 år for

injeksjonsvæsken (se pkt. 4.2). Det er ikke nødvendig å endre doseringsanbefalinger for perorale formuleringer og stikkpiller.

#### Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er clearance markant redusert med forlengelse av eliminasjonshalveringstid (15–32 timer) og oral biotilgjengelighet er nær 100 % på grunn av redusert presystemisk metabolisme.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 31–60 ml/minutt) er både systemisk clearance og distribusjonsvolum redusert. Dette resulterer i en lengre eliminasjonshalveringstid (til 6,5 timer etter i.v. og 7,1 timer etter peroral administrasjon). Denne økningen er ikke klinisk signifikant. En studie med pasienter som gjennomgikk hemodialyse (kreatininclearance < 15 ml/minutt), viste at farmakokinetikken til ondansetron var uendret (studert mellom dialyser).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker på grunnlag av konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensiale.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i melk hos rotter med et melk/plasma-forhold på 5,2:1.

I studier på embryo-/fosterutvikling hos rotter og kaniner og i toksisitetsstudier før og etter fødsel hos rotter hadde ondansetron ingen signifikant virkning på morsindividene, avkommets utvikling og reproduksjonseffekten. Dosene var omtrent 6 og 24 ganger den maksimale anbefalte perorale dosen for mennesker, basert på kroppsareal.

En studie med klonede ione kanaler fra et humant hjerte har vist at ondansetron i klinisk relevante konsentrasjoner har potensial til å påvirke repolarisering i hjertet ved å blokkere hERG-kaliumkanaler. Doseavhengig QT-forlengelse ble observert i en detaljert QT-studie hos menneskelige forsøkspersoner (se pkt. 5.1).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Liste over hjelpestoffer**

Sitronsyremonohydrat  
Natriumsitrat  
Natriumklorid  
Natriumhydroksid (til pH-justering)  
Hydroklorsyre, konsentrert (til pH-justering)  
Vann til injeksjonsvæske.

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### **6.3 Holdbarhet**

Uåpnet  
3 år

### Injeksjon

Etter første åpning skal dette legemidlet brukes umiddelbart.

### Infusjon

Kjemisk og fysisk stabilitet og fysisk stabilitet ved bruk er dokumentert i 7 dager ved 25 °C og 2-8 °C med oppløsningene angitt i pkt. 6.6.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er det brukerens ansvar å sørge for riktig oppbevaringstid og oppbevaringsforhold før bruk. Oppbevaringstiden må ikke overstige 24 timer ved 2 - 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Oppbevar ampuller i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Type I klar glassampulle/ rav glassampuller  
2 ml:

Pakningsstørrelser: Eske med 10 ampuller.  
Eske med 5 ampuller.

4 ml:

Pakningsstørrelser: eske med 10 ampuller.  
Eske med 5 ampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Oppløsningen må ikke autoklaveres.

Ondansetron Accord skal kun blandes med anbefalte infusjonsoppløsninger:

Natriumklorid 9 mg/ml

Glukose 50 mg/ml

Mannitol 100 mg/ml

Ringer-oppløsning

Kaliumklorid 3 mg/ml + natriumklorid 9 mg/ml

Kaliumklorid 3 mg/ml + glukose 50 mg/ml

Stabilitet av Ondansetron Accord etter fortynning med anbefalte infusjonsvæsker er dokumentert i konsentrasjoner på 0,016 mg/ml og 0,64 mg/ml.

Det er utført kompatibilitetsstudier i infusjonsposer av polyvinylklorid med polyvinylklorid administreringssett, polyetylen infusjonsposer, Type 1 glassflasker og polypropylen sprøyter.

Fortynning av Ondansetron Accord i 100 mg/ml mannitol, Ringer-oppløsning,

3 mg/ml kaliumklorid + 9 mg/ml natriumklorid, 3 mg/ml kaliumklorid + 50 mg/ml glukose, 9 mg/ml natriumklorid + 50 mg/ml glukose har vist seg å være stabile i infusjonsposer av polyvinylklorid med polyvinylklorid administreringssett, polyetylen infusjonsposer, Type 1 glassflasker og polypropylen sprøyter.

*Kompatibilitet med andre legemidler:* Ondansetron Accord kan administreres ved intravenøs infusjon med 9 mg/ml natriumklorid og 50 mg/ml glukose injeksjonsvæske med 1 mg/time, f. eks. fra en infusjonspose eller sprøytepumpe. Følgende legemidler kan administreres via Y-stedet på administrasjonssettet for Ondansetron Accord administrasjonssettet for ondansetronkonsentrasjoner på 16-160 mikrogram/ml (dvs. henholdsvis 8 mg/500 ml og 8 mg/50);

*Cisplatin:* Konsentrasjoner på opptil 0,48 mg/ml (dvs. 240 mg i 500 ml) administrert over 1-8 timer.

*Karboplatin:* Konsentrasjoner i området 0,18 mg/ml - 9,9 mg/ml (dvs. 90 mg i 500 - 990 mg i 100 ml), administrert over ti minutter til én time.

*Etoposid:* Konsentrasjoner i området 0,14 mg/ml - 0,25 mg/ml (dvs. 72 mg i 500 - 250 mg i 1 liter), administrert over ½ - 1 time.

*Ceftazidim:* Doser i området 250 - 2000 mg rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker BP som anbefalt av tilvirker (dvs. 2,5 ml for 250 mg og 10 ml for 2g ceftazidim) og gitt som en intravenøs bolusinjeksjon over ca. 5 minutter.

*Cyklofosfamid:* Doser i området 100 mg - 1g, rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker BP, 5 ml per 100 mg cyklofosfamid, som anbefalt av tilvirker og gitt som en intravenøs bolusinjeksjon over ca. 5 minutter.

*Doksorubicin:* Doser i området 10-100 mg rekonstituert med vann til injeksjonsvæsker BP, 5 ml per 10 mg doksorubicin, som anbefalt av tilvirker og gitt som en intravenøs bolusinjeksjon over ca. 5 minutter.

*Deksametason:* Deksametason natriumfosfat 20 mg kan administreres som en langsom intravenøs injeksjon over 2-5 minutter via Y-settet på et infusjonssett som tilfører 8 eller 16 mg ondansetron fortynnet i 50-100 ml med en kompatibel infusjonsvæske over ca. 15 minutter. Påvist kompatibilitet mellom deksametason natriumfosfat og ondansetron støtter administrering av legemidlene gjennom samme administrasjonssett. Dette fører til konsentrasjoner i kateteret på 32 mikrogram - 2,5 mg/ml for deksametason natriumfosfat og 8 mikrogram - 0,75 mg/ml for ondansetron.

Løsningen skal inspiseres visuelt før bruk (gjelder også etter fortynning). Kun klare, partikkelfrie oppløsninger skal brukes.

Fortynnet oppløsning skal oppbevares beskyttet fra lys.  
Eventuelt ubrukt produkt eller avfallsstoffer skal kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

MT nr: 07-5104

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

19.10.2010 / 29.10.2012

## **10.     OPPDATERINGSDATO**

12.08.2022