

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Aristo 8 mg, filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 8 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 38,274 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Gul, oval, filmdragerad tablett.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ondansetron Aristo används för behandling av illamående och kräkningar vid behandling med cytostatika och strålbehandling, samt för profylax av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi och strålbehandling

Den emetogena effekten av cancerbehandling varierar beroende på dosen samt på vilken kombination av kemoterapi och strålbehandling som används. Dos- och doseringsval måste därför vägledas av den emetogena potentialen.

Vuxna

Rekommenderad peroral dos är 8 mg, administrerad 1–2 timmar före kemoterapi eller strålbehandling, följt av 8 mg peroralt var 12:e timma i maximalt 5 dagar.

Vid högemetogen kemoterapi kan en engångsdos på upp till högst 24 mg ondansetron administreras oralt tillsammans med 12 mg dexametason-21-dihydrogen fosfat dinatrium salt eller motsvarande 1 till 2 timmar före kemoterapi. Efter de första 24 timmarna, kan ondansetron behandling fortsätta oralt i upp till 5 dagar efter en behandling. Den rekommenderade dosen är 8 mg två gånger dagligen.

För att förebygga försenad eller förlängd kräkning, rekommenderas oral behandling.

Barn och ungdomar (i åldern 6 månader till 17 år)

Dosen för behandling av illamående och kräkningar inducerat av kemoterapi, kan beräknas baserat på kroppsyta (BSA) eller vikt. I kliniska studier med barn och ungdomar, administrerades ondansetron som en intravenös infusion, utspädd i en 25–50 ml saltlösning eller en annan kompatibel infusionslösning, under minst 15 minuter. Dosering baserad på kroppsvikt resulterar i högre totala dagliga doser jämfört med dosering baserad på kroppsyta (se avsnitt 5.2).

Det saknas data från kontrollerade kliniska studier på användning av ondansetron i förebyggande syfte av fördröjt eller långvarigt kemoterapiinducerat illamående och kräkning.

På liknande sätt saknas data från kontrollerade kliniska studier på användning av ondansetron vid strålningsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

Dosering baserad på kroppsyta:

Ondansetron ska administreras intravenöst omedelbart före kemoterapin på en enkeldos på 5 mg/m². Den intravenösa enkeldosen får inte överstiga 8 mg. Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (tabell 1). Den totala dygndosen (som uppdelade doser) får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Tabell 1: Dosering baserad på kroppsyta för kemoterapi-inducerade illamående och kräkningar (i åldern 6 månader till 17 år)

Kroppsyta	Dag 1	Dag 2-6
< 0,6 m ²	Inledningsvis 5 mg/m ² IV <i>plus</i> 2 mg ondansetron efter 12 timmar	Var 12:e timme: 2 mg ondansetron
≥ 0,6 m ² till ≤ 1,2 m ²	Inledningsvis 5 mg/m ² IV <i>plus</i> 4 mg ondansetron efter 12 timmar	Var 12:e timme: 4 mg ondansetron
> 1,2 m ²	Inledningsvis 5 mg/m ² IV eller 8 mg IV <i>plus</i> 8 mg ondansetron efter 12 timmar	Var 12:e timme: 8 mg ondansetron

Dosering baserad på kroppsvikten:

Dosering baserad på kroppsvikt resulterar i högre totala dagliga doser jämfört med dosering baserad på kroppsyta (se avsnitt 5.2).

Ondansetron ska administreras intravenöst omedelbart före kemoterapin som en enkeldos på 0,15 mg/kg kroppsvikt. Den intravenösa enkeldosen får inte överstiga 8 mg. Ytterligare två intravenösa doser kan, vid behov, ges med 4 timmars intervall.

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

Den totala dygndosen (som uppdelade doser) får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Tabell 2: Dosering baserad på kroppsvikt för kemoterapi-inducerade illamående och kräkningar (i åldern 6 månader till 17 år)

Kroppsvikt	Dag 1	Dag 2-6
≤ 10 kg	Upp till 3 x 0,15 mg/kg IV doser var 4:e timme	2 mg ondansetron var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 x 0,15 mg/kg IV doser var 4:e timme	4 mg ondansetron var 12:e timme

Äldre patienter

Inga justeringar av dos eller doseringsfrekvens krävs.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga justeringar av dos, dosintervall eller administreringssätt är nödvändig.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttlig till svår nedsatt leverfunktion. Hos sådana patienter bör en total daglig dos på 8 mg ondansetron (oralt eller intravenöst) inte överskridas.

Patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisokin

Eliminationshalveringstiden för ondansetron förändras inte hos patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisoquin. Följaktligen förväntas ingen skillnad i exponering efter upprepad administrering hos sådana patienter jämfört med den allmänna populationen. Inga justeringar av dos eller doseringsfrekvens krävs.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Vuxna

För att förebygga PONV kan ondansetron administreras oralt eller som långsam intravenös injektion.

För att förebygga PONV är den rekommenderade dosen 16 mg ondansetron oralt 1 timme före anestesi.

För behandling av manifest PONV rekommenderas ondansetron som en långsam intravenös injektion.

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

Inga studier har utförts på oral administrering av ondansetron för profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar; i detta fall rekommenderas en långsamt administrerad intravenös injektion (minst 30 sekunder).

Det finns endast begränsad data på användning av ondansetron vid behandling av postoperativt illamående eller kräkningar hos barn under 2 år.

Äldre

Erfarenheten från användning av ondansetron för att förebygga och behandla postoperativt illamående och kräkningar (PONV) hos äldre är begränsad, men hos patienter över 65 år som erhåller kemoterapi tolereras ondansetron väl.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga justeringar av dos, doseringsfrekvens eller administreringsväg krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance minskar signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttlig till svår nedsatt leverfunktion. Hos sådana patienter bör en total daglig dos på 8 mg ondansetron (oralt eller intravenöst) inte överskridas.

Patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisokin

Eliminationshalveringstiden för ondansetron förändras inte hos patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisoquin. Följaktligen förväntas ingen skillnad i exponering efter upprepad administrering hos sådana patienter jämfört med den allmänna populationen. Inga justeringar av dos eller doseringsfrekvens

krävs.

Administreringssätt

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5).

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Ondansetron Aristo 8 mg filmdragerade tabletter får inte användas till barn. För denna patientgrupp finns mer lämpliga doseringsformer med lägre nivå av aktiv substans.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har observerats hos patienter som har visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-receptorantagonister. Respiratoriska händelser bör behandlas symtomatiskt, och de bör särskilt uppmärksammas av läkaren eftersom respiratoriska händelser kan vara symtom på en begynnande överkänslighetsreaktion.

Ondansetrons förlängande verkan på QT-intervallet är dosberoende (se avsnitt 5.1). Utöver det har, fall av Torsade de Pointes, efter godkännande för försäljning, spontanrapporterats hos patienter som använder ondansetron. Hos patienter med medfödd långt QT-syndrom bör användning av ondansetron undvikas. Ondansetron ska administreras med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängt QTc-intervall. Detta inkluderar även patienter med elektrolytavvikelser, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som använder andra läkemedel som kan orsaka QT förlängning eller elektrolytavvikelser.

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 ska korrigeras före ondansetronbehandlingen.

Fall av serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, har rapporterats vid samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga medel (se avsnitt 4.5).

Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga medel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonininoradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och buprenorfin) är kliniskt motiverad rekommenderas noggrann observation av patienten.

Symtom på serotonergt syndrom kan inkludera förändringar i mental status, autonom instabilitet, neuromuskulära avvikelser och/eller gastrointestinala symtom.

Om serotonergt syndrom misstänks ska avbrytande av behandlingen övervägas, beroende på symtomens svårighetsgrad.

Eftersom ondansetron förlänger tiden för tjocktarmspassage bör patienter med subakut intestinal obstruktion övervakas efter administrering av ondansetron.

Ondansetron, givet för att förebygga postoperativt illamående och kräkningar, kan maskera en dold blödning efter adenotonsillär kirurgi. Därför bör berörda patienter övervakas noga efter administrering av ondansetron.

Pediatrik population

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

Ondansetron Aristo innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: Galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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 ondansetron inte interagerar med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 isoenzymer - CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Denna mångfald av metaboliska cytokrom P450 isoenzymer med förmåga att metabolisera ondansetron, gör att inhibition eller reducerad aktivitet av ett isoenzym (t.ex. genetiskt betingad CYP2D6-brist) normalt kan kompenseras av andra isoenzymer. Således bör ingen signifikant förändring av ondansetronclearance eller dosbehov uppstå..

Användning av ondansetron samtidigt med QT-förlängande läkemedel kan resultera i ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracyklin), kan öka risken för arytmier. Försiktighet bör iaktas vid användning av ondansetron samtidig med läkemedel som inducerar förlängt QT-intervall och/eller orsakar elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4).

Apomorfin

På grund av rapporter om kraftig hypotoni och förlust av medvetande, när ondansetron har administrerats samtidigt med apomorfinhydroklorid, är samtidig användning av ondansetron och apomorfin kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

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

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI, SNRI och buprenorfin)

Ondansetron Aristo bör användas med försiktighet vid samtidig administrering med serotonerga läkemedel som selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin, noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) och buprenorfin eftersom risken för serotonergt syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd, ökar (se avsnitt 4.4).

Tramadol

Data från mindre studier indikerar att ondansetron kan minska tramadolets analgetiska effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

Baserat på erfarenhet från epidemiologiska studier i människa misstänks ondansetron orsaka läpp- och/eller gomspaltvid 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 mun- och 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 hjärtmisbildningar. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet.

Ondansetron ska inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Studier har visat att ondansetron passerar över i modersmjölk hos djur (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas kvinnor som tar ondansetron att inte amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ondansetron har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I psykomotoriska studier påverkade ondansetron inte prestation och visade ingen 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 presenteras nedan enligt organsystem och frekvens (alla rapporterade). Frekvenserna definieras enligt följande:

<i>Mycket vanliga</i>	($\geq 1/10$)
<i>Vanliga</i>	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
<i>Mindre vanliga</i>	($\geq 1/1\,000$, $1 < 1/100$)
<i>Sällsynta</i>	($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
<i>Mycket sällsynta</i>	($< 1/10\,000$)
<i>Ingen känd frekvens</i>	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar är huvudsakligen baserade på information från kliniska studier. Incidensen för biverkningar i placebogruppen har tagits i beaktande. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar är huvudsakligen baserade på spontanrapportering efter marknadsföring.

Följande frekvenser fastställdes vid användning av standarddoser av ondansetron.

Immunsystemet

Sällsynta: omedelbara överkänslighetsreaktioner (ibland allvarliga) inkluderande anafylaxi.

Anafylaxi kan vara livshotande. Överkänslighetsreaktioner har också observerats hos patienter som har visat sådana fenomen med andra selektiva 5-HT₃-antagonister.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk.

Mindre vanliga: krampanfall, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoni reaktioner, akuta spasmodiska oculomotoriska störningar med blick avvikelse [oculogyr kris] och dyskinesier), men utan påvisbar långsiktig klinisk följd.

Sällsynta: yrsel, huvudsakligen vid snabb intravenös administrering.

Ögon

Sällsynta: övergående synstörningar (t.ex. dimsyn), framför allt vid intravenös administrering.
Mycket sällsynta: övergående blindhet, framför allt vid intravenös administrering.

Majoriteten av blindhetsfall rapporterades ha upphört inom 20 minuter. De flesta patienterna hade fått kemoterapeutiska läkemedel, som inkluderade cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

Hjärtat

Mindre vanliga: arytmier, bröstsmärtor med eller utan ST-sänkning på EKG, bradykardi.
Sällsynta: QTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes).
Ingen känd frekvens: myokardischemi (se avsnitt 4.4).

Blodkärl

Vanliga: värmekänsla och flush.
Mindre vanliga: hypotoni (blodtrycksfall).

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: hicka.

Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: asymtomatiska förhöjningar i leverfunktionstester*.

*Detta observerades vanligen hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: toxiska hudutslag, inklusive toxisk epidermal nekrolys.

Barn och ungdomar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Det finns inte tillräckligt med erfarenhet om överdosering med ondansetron. Symtomen liknade de som rapporterats hos patienter efter rekommenderade doser (se avsnitt 4.8).

Manifestationer av en överdos inkluderade synstörningar, allvarlig förstoppning, hypotoni och en vasovagal episod med övergående AV-block av grad II.

Den av ondansetron orsakade förlängningen av QT-intervallet är dosberoende. EKG-monitorering rekommenderas vid fall av överdosering.

Pediatrisk population

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

Terapi

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron. Därför ska lämplig symtomatisk och understödjande behandling ges i de fall där en överdos misstänks.

Det fortsatta tillvägagångssättet bör kliniskt anges eller i enlighet med nationella rekommendationer från Giftinformationscentralen.

Användning av ipecac (ipecacuana) för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas ej, eftersom ondansetrons antiemetiska effekt gör att sannolikheten att patienten svarar på behandlingen är liten.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Serotonin 5-HT₃ – antagonist, ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en mycket selektiv, kompetitiv 5-HT₃-receptorantagonist.

Den exakta farmakologiska verkningsmekanismen mot kräkningar och illamående i människor är ännu inte klarlagd. Djurstudier visar att både kemoterapeutika och strålbehandling framkallar frisättningen av 5-hydroxytryptamin (5-HT, serotonin) i tunntarmen. 5-HT stimulerar 5-HT₃-receptorer på neuroner i det perifera- (viscerala afferenta vagusnerv) och det centrala nervsystemet (area postrema), därigenom resulterande i kvaljningar. Ondansetron motverkar verkningen av 5-HT direkt vid 5-HT₃-receptorer och inhiberar sålunda den biokemiska/farmakologiska process av emes.

Klinisk effekt och säkerhet

I en farmakopsykologisk studie med frivilliga försökspersoner har ondansetron inte påvisats ha någon sederande effekt.

QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QT-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 intervallet (Fridericia QT-korrigerad) jämfört med placebo efter korrigerad 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 intervallet (Fridericia QT-korrigerad), jämfört med placebo efter korrigerad 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 PR- eller QRS intervall, mätt vid elektrokardiogram.

Barn och ungdomar

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi:

Effekten av ondansetron vid behandling av kemoterapi-inducerade illamående och kräkningar, utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar patienterna erhöll behandling fick de antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst och ondansetron 4 mg peroralt efter 8-12 timmar, eller ondansetron 0,45 mg/kg kroppsvikt av ondansetron intravenöst och placebo peroralt efter 8-12 timmar. Fullständig behandlingskontroll av kräkningarna på behandlingsdagen med de allvarligaste symtomen uppnåddes till 49% (5 mg/m² intravenöst och 4 mg ondansetron peroralt) och 41% (0,45 mg/kg intravenöst och placebo peroralt). Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i tre dagar. Det var ingen skillnad i incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

En dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldrarna 1 till 17 år visade fullständig behandlingskontroll av kräkningar på behandlingsdagen med de allvarligaste symtomen hos:

- 73% av patienterna när ondansetron gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m² samtidigt med 2 till 4 mg peroralt dexametason och
- 71% av patienterna när ondansetron gavs som en oral suspension i en dos på 8 mg samt 2 till 4 mg peroralt dexametason de dagar kemoterapi erhöles.

Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i två dagar. Det var ingen skillnad i incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron undersöktes hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader i en öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A40320). Alla barn fick tre doser ondansetron intravenöst (0,15 mg/kg), som gavs 30 minuter före påbörjad kemoterapi och därefter 4 respektive 8 timmar efter den första dosen. Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 56% av patienterna.

En annan öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A239) undersökte effekten, hos 28 barn, av en intravenös dos ondansetron på 0,15 mg/kg kroppsvikt, följt av två perorala doser ondansetron på 4 mg hos barn under 12 år eller med 8 mg ondansetron för barn i åldern 12 år och äldre. Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 42% av patienterna.

Profylax av postoperativt illamående och kräkningar:

Effekten av en enkeldos ondansetron som profylax vid postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie hos 670 barn i åldrarna 1 till 24 månader (ålder efter konception $\geq$ 44 veckor, vikt $\geq$ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att genomgå elektiv kirurgi med generell anestesi och hade ASA-status $\leq$ III. En enkeldos ondansetron på 0,1 mg/kg kroppsvikt gavs inom fem minuter efter induktion av anestesi. Andelen patienter som fick minst en episod av kräkningar under utvärderingsperioden på 24 timmar (ITT) var större för de som stod på placebo jämfört med de som fick ondansetron (28% vs 11%, $p < 0,0001$).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier inkluderade 1469 manliga och kvinnliga patienter i åldrarna 2 till 12 år, som fick generell anestesi. Patienterna randomiserades till antingen enkeldoser av intravenös ondansetron (0,1 mg/kg till barn som vägde 40 kg eller mindre och 4 mg till barn som vägde mer än 40 kg; antal patienter = 735) eller behandling med placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet gavs under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter anestesiinduktion. Effekten av ondansetron i profylax av postoperativt illamående och kräkning var signifikant större jämfört med placebo. Resultaten av dessa studier summeras i tabell 3.

Tabell 3: Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter – Behandlingssvar under en 24-timmarsperiod.

Studie	Endpoint	Ondansetron %	Placebo %	P-värde
S3A380	Fullständig respons	68	39	≤0,001
S3GT09	Fullständig respons	61	35	≤0,001
S3A381	Fullständig respons	53	17	≤0,001
S3GT11	Inget illamående	64	51	0,004
S3GT11	Inga kräkningar	60	47	0,004

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal plasmakoncentration på cirka 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timmar efter en oral dos på 8 mg. Efter administrering av en 8 mg tablett var medelvärde av biotillgänglighet hos friska frivilliga män ca 55 till 60%. Det finns ingen direkt korrelation mellan plasmanivåer och antisemetisk effekt.

Distribution

Plasmaproteinbindningen (*in vitro*) är 70 till 76%.

Metabolism

Ondansetron metaboliseras via flera hepatiska cytokrom P450-isoenzymer - CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Brist på CYP2D6-enzymet (debrisoquin polymorfism) påverkar inte det farmakokinetiska beteendet hos ondansetron. De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron är oförändrade vid upprepad administrering.

Eliminering

Clearance av ondansetron sker huvudsakligen via sin levermetabolism. Metaboliterna utsöndras i urin och avföring. Elimineringshalveringstiden är cirka 3 timmar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 4 månader (n = 19) som genomgår kirurgi var viktnormaliserad clearance ungefär 30% långsammare jämfört med clearance hos patienter i åldern 5 och 24 månader (n = 22), men var jämförbar med den i patienter i åldern 3 till 12 år. Den genomsnittliga halveringstiden i patientgruppen i åldern 1 till 4 månader var i genomsnitt 6,7 timmar jämförd med 2,9 timmar för patienter i åldern 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar i 1- till 4 månader gamla patientpopulation kan förklaras delvis av den högre andelen kroppsvatten hos nyfödda och spädbarn och genom den högre distributionsvolym för vattenlösliga aktiva substanser såsom ondansetron.

Hos pediatrika patienter i åldrarna 3 till 12 år som undergick elektiv kirurgi under generell anestesi minskades de absoluta värdena för clearance och distributionsvolym för ondansetron jämfört med värdena hos vuxna patienter. Bägge parametrar ökade linjärt med kroppsvikten, och vid 12 års ålder närmade de sig värdena för unga vuxna. Efter justering av clearance och fördelningsvolym för kroppsvikt, var värdena för dessa parametrar lika mellan de olika åldersgrupperna. Användning av en viktbaserad dosering tar hänsyn till åldersrelaterade förändringar och medför normalisering av systemisk exponering hos pediatrika patienter.

En populationsfarmakokinetisk analys gjordes på 428 patienter (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska

frivilliga) i åldern 1 månaden till 44 år efter administrering av intravenös ondansetron. Baserat på denna analys, systemisk exponering (AUC) av ondansetron hos barn och ungdomar, efter peroral eller intravenös administration, var jämförbar med vad som har iakttagits hos vuxna, med undantag för barn i åldern 1 till 4 månader. Volymen var åldersrelaterad och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var beroende av vikt, men inte av ålder, med undantag för barn i åldern 1 till 4 månader. Det är svårt att dra slutsatsen om barn i åldern 1 till 4 månader genomgick en ytterligare minskning av åldersrelaterat clearance eller om orsaken helt enkelt beror på medfödd variation, beroende på det låga antalet patienter som studerats i denna åldersgrupp.

Eftersom patienter under 6 månader endast får en enda dos ondansetron vid postoperativ illamående och kräkningar, anses minskad clearance inte vara kliniskt relevant.

Äldre patienter

Tidigare fas I studier på friska, frivilliga äldre visade en 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) och i de kliniska studierna på kemoterapiinducerad illamående och kräkningar fanns det inga generella skillnader i säkerhet eller effekt som observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter för att stödja olika dosrekommendationer för äldre patienter.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15 till 60 ml/min) observerades en reduktion av både systemisk clearance och distributionsvolym efter intravenös administrering av ondansetron, vilket resulterade i en lätt, men kliniskt insignifikant ökning av elimineringshalveringstiden (till 5,4 timmar). En studie av patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion som behöver regelbunden hemodialys (studerade mellan dialystillfällena) visade att ondansetrons farmakokinetik i stort sett är oförändrad efter intravenös administrering.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion reduceras systemisk clearance av ondansetron markant med förlängd eliminationshalveringstid (15-32 timmar) och oral biotillgänglighet var närmare 100 % till följd av minskad presystemisk metabolism.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Studier av reproduktionstoxikologi

Reproduktionstoxikologiska studier med råttor och kaniner avslöjade inga indikationer på skadlig effekt för fostret när ondansetron administrerades under organogenesen ungefär 6-faldigt och 24-faldigt den maximala rekommenderade orala dosen för människa på 24 mg/dag, baserat på kroppsytta.

I studier med råttor och kaniner på embryonal fosterutveckling, fick gravida djur ondansetron i orala doser upp till 15 mg/kg/dag respektive 30 mg/kg/dag under organogenes. Med undantag av en liten minskning av kroppens kroppsvikt hos kaniner fanns det inga signifikanta effekter av ondansetron på moderdjur eller avkomma. Doseringar av 15 mg/kg/dag hos råttor och 30 mg/kg/dag hos kaniner var motsvarande ungefär 6-faldigt och 24-faldigt den maximala rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytta.

I toxicitetsstudier på pre-och postnatal utveckling, fick gravida råttor orala ondansetron doser upp till 15 mg/kg/dag från dag 17 av graviditeten fram till födseln på dag 21. Med undantag av en liten minskning i

moderns kroppsvikt, var inga toxiska effekter av ondansetron på de gravida råttorna eller på pre- och postnatal utveckling av deras avkommor, inklusive reproduktionsbeteende hos den tillhörande F1-generationen. Doseringar på 15 mg/kg/dag hos råttor motsvarade ungefär 6 gånger den maximala rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytan.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölk hos råttor vid en mjölk/plasmakvot på 5,2:1.

En studie på klonade jonkanaler från humanhjärta visade att ondansetron har potential att påverka hjärtats repolarisering via blockering av hERG-kaliumkanaler. I en grundlig QT-studie med friska personer observerades en dosberoende förlängning av QT-intervallet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos

Mikrokristallin cellulosa

Pregelatiniserad stärkelse (majs)

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Dragering:

Hypromellos

Triacetin

Titanidioxid (E171)

Gul järnoxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/aluminium) förpackningsstorlekar:

4, 5, 6, 10, 15, 30, 49, 50 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖRFÖRSÄLJNING

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25549

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-10-03 / 2009-11-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-17