

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Aurobindo 4 mg filmdragerade tabletter

Ondansetron Aurobindo 8 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ondansetron Aurobindo 4 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 4 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloridihydrat).

Hjälpämnen: Varje tablett innehåller 19,137 mg laktos.

Ondansetron Aurobindo 8 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 8 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloridihydrat).

Hjälpämnen: Varje tablett innehåller 38,274 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ondansetron Aurobindo 4 mg filmdragerade tabletter

Vita till benvita, ovala, filmdragerade tabletter med "E"präglat på den ena sidan och "01" på den andra sidan.

Ondansetron Aurobindo 8 mg filmdragerade tabletter

Gula, ovala, filmdragerade tabletter med "E"präglat på den ena sidan och "02" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Profylax och behandling av illamående och kräkningar inducerade av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling, samt för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

Barn:

Profylax och behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi hos barn ≥ 6 månader, samt för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn ≥ 1 månad.

Inga studier har gjorts på användande av oralt administrerat ondansetron för att förebygga och behandla post-operativt illamående och kräkningar hos barn ≥ 1 månad; administrering genom intravenös injektion rekommenderas för detta ändamål.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Oral administrering.

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi och strålbehandling:

Vuxna:

Den emetogena effekten av cancerbehandling varierar beroende på dosen samt på vilken kombination av kemoterapi och strålbehandling som används. Administreringsväg och ondansetrondos bör vara flexibla inom intervallet 8-32 mg per dag och väljs enligt nedan. Valet av dosregim ska bestämmas utifrån hur pass kraftig behandlingens emetogena effekt är.

Emetogen kemoterapi och strålningsbehandling:

Ondansetron kan administreras antingen rektalt, oralt (tablett eller oral lösning), intravenöst eller intramuskulärt.

Till de flesta patienter som får emetogen kemoterapi eller strålningsbehandling administreras 8 mg ondansetron omedelbart före behandling som en långsam intravenös eller intramuskulär injektion, följt av 8 mg oralt var tolfte timme.

För oral administrering: 8 mg 1-2 timmar före behandling, följt av 8 mg 12 timmar senare.

För att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör oral eller rektal administrering av ondansetron fortsätta i upp till 5 dagar efter en behandlingskur. Rekommenderad dos vid oral administrering är 8 mg två gånger dagligen.

Högemetogen kemoterapi

Ondansetron kan administreras intravenöst till patienter som får högemetogen kemoterapi, t.ex. hög dos av cisplatin.

Vid högemetogen kemoterapi kan en engångsdos på upp till 24 mg ondansetron administreras med 12 mg oral dexametason natriumfosfat 1 till 2 timmar före kemoterapin.

För att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör oral eller rektal administrering av ondansetron fortsätta i upp till 5 dagar efter en behandlingskur. Rekommenderad dos vid oral administrering är 8 mg två gånger dagligen.

Pediatrisk population:

Illamående och kräkning i samband med kemoterapi hos barn ≥ 6 månader och ungdomar:

Vid illamående och kräkning i samband med kemoterapi kan dosen beräknas utifrån kroppsytan eller kroppsvikt – se nedan. Viktbaserad dosering ger högre sammanlagda dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytan – se avsnitt 4.4 och 5.1.

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

Dosering baserad på kroppsytan:

Ondansetron ska administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös enkeldos på 5 mg/m². Den intravenösa enkeldosen får inte överstiga 8 mg.

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

Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

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

Kroppsytan	Dag 1 ^{a, b}	Dag 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v plus 2 mg oral lösning eller tablett efter 12 timmar	2 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg oral lösning eller tablett efter 12 timmar	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme
> 1,2 m ²	5 mg/m ² eller 8 mg i.v. plus 8 mg oral lösning eller tablett efter 12 timmar	8 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

Dosering baserad på kroppsvikten:

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

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

Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

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

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

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

a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

b Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg

Äldre

Ondansetron tolereras väl av patienter över 65 års ålder och ingen ändring av dosering, doseringsintervall eller administreringsväg är nödvändig.

Se även ”Särskilda patientgrupper”.

Postoperativt illamående och kräkningar:

Vuxna

Prevention av postoperativt illamående och kräkningar kan ondansetron ges peroralt eller som intravenös eller intramuskulär injektion.

Peroralt:

16 mg 1 timme före anestesi.

Alternativt ges 8 mg en timme före anestesi följt av ytterligare 2 doser om 8 mg med 8 timmars intervall.

Behandling av befintligt postoperativt illamående och kräkningar

För behandling av befintligt postoperativt illamående och kräkningar rekommenderas intravenös eller intramuskulär administrering.

Pediatrik population

Post-operativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad och ungdomar:

Oral beredning:

Inga studier har gjorts på användande av oralt administrerat ondansetron för att förebygga eller behandla post-operativt illamående och kräkningar; långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) rekommenderas för detta ändamål.

Injektion:

Som profylax av PONV hos pediatriska patienter som genomgått kirurgi under generell anestesi, kan en engångsdos av ondansetron administreras som långsam intravenös injektion (inte mindre än 30 sekunder) med en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.

För behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter som opererats under generell anestesi ska en enkeldos ondansetron ges som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg.

Det saknas data på användning av ondansetron vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn under 2 år.

Äldre

Erfarenheten av ondansetron som profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar är begränsad för äldre patienter. Vid kemoterapi tolereras emellertid ondansetron väl av patienter över 65 års ålder.

Se även "Särskilda patientgrupper".

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering krävs av dosering, doseringsintervall eller administreringsväg.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion är clearance av ondansetron signifikant lägre och halveringstid i serum signifikant förlängd. Dygnsdosen hos dessa patienter bör ej överskrida 8 mg.

Patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism

Halveringstiden för ondansetron är inte förändrad hos patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism. Upprepad dosering ger därför inte högre exponering hos denna grupp än hos normalpopulationen. Ingen ändring av daglig dosering eller doseringsintervall är nödvändig.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot ondansetron eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-receptorantagonister (t.ex. granisetron, dolasetron).
- Samtidig användning med apomorfin är kontraindicerat (se avsnitt 4.5 "Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner")

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som har visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-receptor antagonisterna.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dos-beroende sätt (se avsnitt 5.1). Dessutom har efter marknadsföring fall av torsade de pointes rapporterats hos patienter som använder ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör administreras med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc, inklusive patienter med elektrolyt avvikelser, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Fall av myokardischemi har rapporterats hos patienter som behandlats med ondansetron. Hos vissa patienter, särskilt vid intravenös administrering, uppträdde symtom omedelbart efter administrering av ondansetron. Patienterna bör uppmärksammas på tecken och symtom på myokardischemi.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetron administrering.

Det har efter marknadsintroduktion förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad rekommenderas lämplig observation av patienten rekommenderas.

Det är känt att ondansetron förlänger tiden för tjocktarmspassage. Därför bör patienter med subakut intestinal obstruktion övervakas efter administrering.

Hos patienter som genomgått adenotonsillär kirurgi kan ondansetron, givet för att förebygga postoperativt illamående och kräkningar, maskera en dold blödning. Därför bör dessa patienter noga följas upp efter behandling med ondansetron.

Då erfarenheten vid användning av ondansetron till hjärtpatienter är begränsad bör försiktighet iaktas om ondansetron ges tillsammans med anestetika till patienter med arytmier eller överledningsrubbnings eller till patienter som behandlas med antiarytmika eller betablockerare.

Mycket sällan och framför allt vid intravenös behandling med ondansetron, har övergående EKG-förändringar, inklusive förlängning av QT-intervall, rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter som har fått kardiotoxiska läkemedel och hos patienter med förlängt QT-syndrom i anamnesen. Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma detta som ett förstadium till överkänslighetsreaktioner.

Barn och ungdomar:

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

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi: Om dosen beräknas som mg/kg och ges vid tre tillfällen med 4-timmars intervall kommer den totala dygnsdosen bli högre än om en enkeldos på 5 mg/m² ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av effekten mellan de två olika sätten att dosera har inte undersökts i kliniska studier. En jämförelse mellan studier tyder på samma effekt av båda doseringsregimerna (se avsnitt 5.1).

Detta läkemedel innehåller 19,137 respektive 38,274 mg laktos per tablett. 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, lignokain, propofol eller tiopental.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450-enzym: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Denna mångfald av metaboliska enzymer med förmåga att metabolisera ondansetron gör att inhibition eller reducerad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetiskt betingad CYP2D6-brist) normalt kan kompenseras av andra enzym och bör resultera i liten eller obetydlig förändring av total ondansetronclearance eller dosbehov.

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI): Det har efter marknadsföring förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI). (Se Varningar och försiktighet.)

Apomorfin

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

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

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

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4).

Användning av ondansetron med QT-förlängande läkemedel kan resultera i ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner såsom doxorubicin, daunorubicin eller trastuzimab), antibiotika (såsom erytromycin), antimykotika (såsom ketokonazol), antiarytmika (såsom amiodaron) och betablockerare (t ex atenolol eller timolol) kan öka risken för arytmier. (Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.)

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Det rekommenderas att sexuellt aktiva, fertila kvinnor använder effektiv preventivmetod (metoder som resulterar i mindre än 1 % graviditetsfrekvens) under behandling med ondansetron.

Graviditet

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

I en kohortstudie omfattande 1,8 miljoner graviditeter förknippades användning av ondansetron under den första trimestern med en ökad risk för läpp- och/eller gomspalt (3 ytterligare fall per 10 000 behandlade kvinnor; justerad relativ risk, 1,24, (95 % CI 1,03–1,48)).

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av ondansetron på fertilitet hos människa.

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 försämrar ondansetron inte prestation och orsakar inte heller sedering. Inga

negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner förutses med hänsyn till ondansetrons farmakologiska egenskaper.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna presenteras nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1000, 1 < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

I mycket sällsynta fall har övergående EKG-förändringar, inklusive förlängt QT-intervall, rapporterats.

Följande frekvenser är en uppskattning vid användning av rekommenderade standarddoser av ondansetron enligt indikation och beredningsform.

Immunsystemet

Sällsynta: Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi.

Korssensitivitet med andra selektiva 5-HT₃-antagonister kan föreligga.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk.

Mindre vanliga: Rörelsestörningar, inklusive extrapyramidala reaktioner (såsom okulogyr kris/dystoni och dyskinesi) utan tecken på bestående kliniska men. Krampanfall.

Sällsynta: Yrsel, framför allt vid snabb intravenös administrering.

Ögon

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

Mycket sällsynta: Övergående blindhet, framför allt vid intravenös administrering.

Majoriteten av dessa fall rapporterades ha upphört inom 20 minuter. De flesta patienterna hade fått kemoterapeutika som inkluderade cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

Hjärtat

Mindre vanliga: Arytmier, bröstsmärtor med eller utan ST-sänkning, bradykardi.

Sällsynta: QTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes)

Ingen känd frekvens: myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: Värmekänsla och flush.

Mindre vanliga: Hypotoni.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hicka.

Magtarmkanalen

Vanliga: Förstoppning. Det är känt att ondansetron förlänger tiden för tjocktarmspassage och kan orsaka förstoppning hos vissa patienter. Lokal brännande känsla efter insättning av suppositorier.

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.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: Lokala IV reaktioner vid injektionsstället.

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 till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se.

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Endast begränsad erfarenhet finns om överdosering med ondansetron, dock har ett begränsat antal patienter fått överdoser. I de flesta fall liknade symtomen de som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderade doser (se avsnitt 4.8 *Biverkningar*). Manifestationer som har rapporterats är synrubbingar, svår förstoppning, hypotension samt en vasovagal episod med övergående andra gradens AV-block.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG-övervakning rekommenderas i händelse av överdosering.

Behandling

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

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

Pediatrik population

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och mycket selektiv 5-HT₃-receptorantagonist.

Dess specifika verkningsmekanism mot kräkningar och illamående är inte känd. Kemoterapeutika och strålbehandling kan orsaka utsöndring av 5-HT i tunntarmen, vilket initierar en kräkningreflex genom att aktivera vagala afferenter via 5-HT₃-receptorer.

Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktivering av vagala afferenter kan också orsaka utsöndring av 5-HT i area postrema, på botten av den fjärde ventrikeln, och detta kan också leda till illamående genom en central mekanism. Ondansetrons effekt vid illamående och kräkningar till följd av cytotoxisk kemoterapi eller strålbehandling kan alltså sannolikt förklaras av 5-HT₃-receptorantagonism i neuron belägna både i det perifera och det centrala nervsystemet. Verkningsmekanismen vid postoperativt illamående och kräkningar är okänd, men kan vara densamma som vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.

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

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationerna av prolaktin.

Ondansetrons roll vid opiatinducerad emes har ännu inte fastslagits.

QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossover-studie med aktiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska män och kvinnor.

I studien administrerades ondansetron i doser om 8 mg och 32 mg som intravenös infusion under 15 minuter. Vid den högsta testade dosen på 32 mg, var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 19,6 (21,5) millisekunder. Vid den lägsta testade dosen på 8 mg var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) millisekunder. I studien registrerades inga QTcF-mätningar större än 480 millisekunder och ingen QTcF-förlängning var större än 60 millisekunder.

Barn och ungdomar:

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi:

Effekten av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapibehandling av cancer utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar patienterna erhöll kemoterapi fick de antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt efter 8-12 timmar, eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt efter 8-12 timmar. Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig behandlingskontroll av kräkningarna på kemoterapins värsta dag uppnåddes till 49% (5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) och 41% (0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt). Det var ingen skillnad i incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna. Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i 3 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 kemoterapins värsta dag hos:

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

Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i 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 0,15 mg/kg intravenöst 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 av en intravenös dos ondansetron på 0,15 mg/kg följt av två perorala doser ondansetron på 4 mg hos barn < 12 år och 8 mg hos barn ≥ 12 år (totalt antal barn, n=28). Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 42% av patienterna.

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 ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att genomgå elektiv kirurgi med generell anestesi och hade ASA-status ≤ III. En enkeldos ondansetron på 0,1 mg/kg 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 intravenösa enkeldoser av ondansetron (0,1 mg/kg till barn som vägde 40 kg eller mindre och 4 mg till barn som vägde mer än 40 kg. Antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet gavs under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter anestesiinduktion. Ondansetron var signifikant mer effektivt att förebygga illamående och kräkningar än placebo. Resultaten av dessa studier summeras i tabell 3.

Tabell 3. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn – 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

Efter peroral administrering absorberas ondansetron passivt och fullständigt i magtarmkanalen och genomgår första-passage-metabolism (biotillgänglighet cirka 60 %). Maximal plasmakoncentration på cirka 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timmar efter en dos om 8 mg. Vid doser över 8 mg ökar den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen. Detta kan återspegla viss reduktion av första-passage-metabolismen vid högre perorala doser. Biotillgängligheten efter peroral administrering ökar något vid samtidigt intag av föda men påverkas inte av antacida. Studier med äldre, friska frivilliga har visat en lätt, men kliniskt insignifikant, åldersrelaterad ökning av både oral biotillgänglighet (65 %) och halveringstid (5 timmar) av ondansetron.

När det gäller disposition av ondansetron har könsskillnader påvisats vid administrering av en enkel dos.

Den grad och hastighet med vilken ondansetron absorberas är större hos kvinnor än hos män. Långsammare clearance, mindre skenbar distributionsvolym (justerad för vikt) och högre absolut biotillgänglighet hos kvinnor resulterade i högre plasmanivåer av ondansetron. Dessa högre

plasmanivåer kan delvis förklaras med skillnader i kroppsvikt mellan kvinnor och män. Det är okänt huruvida dessa könsskillnader har klinisk betydelse.

Dispositionen av ondansetron efter peroral, intramuskulär (IM) och intravenös (IV) administrering är likartad, med en terminal halveringstid på cirka 3 timmar och en distributionsvolym vid steady state på cirka 140 l. Ekvivalent systemisk exponering uppnås efter IM och IV administrering av ondansetron.

Ondansetrons plasmaproteinbindningsgrad är 70-76 %. En direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte kunnat påvisas. Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 isoenzymer: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Ondansetron elimineras från den systemiska cirkulationen främst genom hepatisk metabolism via ett flertal enzymsystem. Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. Frånvaro av enzymet CYP2D6 påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron. Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade vid upprepad dosering.

I en studie på 21 pediatrika patienter i åldrarna 3-12 år som undergick elektiv kirurgi under allmännarkos sågs en skillnad i de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron efter intravenös administrering av en engångsdos ondansetron om 2 mg (3-7 år) eller 4 mg (8-12 år). Storleken på denna skillnad var åldersrelaterad, med ett clearancevärde som föll från cirka 300 ml/min vid 12 års ålder till 100 ml/min vid 3 års ålder. Distributionsvolymen var cirka 75 l vid 12 års ålder jämfört med 17 l vid 3 års ålder. Viktbaserad dosering (0,1 mg/kg upp till max 4 mg) kompenserar för dessa skillnader och normaliserar den systemiska exponeringen hos pediatrika patienter.

Äldre

Tidiga fas I-studier på friska, frivilliga äldre visade en smärre åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron. Emellertid resulterade stor interindividuell variabilitet i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 år) och äldre (≥ 65 år) och inga generella skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska prövningar för CINV som skulle stödja en annan doseringsrekommendation för äldre patienter.

Baserat på nyare data gällande ondansetronkoncentrationer i plasma och exponerings-responsmodellering förväntas en större effekt på QTcF hos patienter ≥ 75 år jämfört med yngre vuxna. Specifik intravenös doseringsinformation tillhandahålls för patienter över 65 år och över 75 år (se avsnitt 4.2).

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) observerades en reduktion av både systemisk clearance och distributionsvolym efter IV administrering av ondansetron, vilket resulterade i en lätt, men kliniskt insignifikant ökning av halveringstiden (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 IV administrering.

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

Barn och ungdomar (i åldern 1 månad 17 år)

Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 4 månader (n=19) som genomgår kirurgi, var viktnormaliserat clearance ca 30% lägre än hos patienter i åldern 5 till 24 månader (n=22) men jämförbart med patienterna i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden för patientgruppen i 1 till 4 månader rapporterades vara ca 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienterna i åldersintervallen 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar för patientgruppen 1 till 4 månader kan delvis förklaras av att nyfödda och spädbarn har en högre andel kroppsvätska samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron.

Hos pediatrika patienter i åldern 3 till 12 år som genomgår elektiv kirurgi med generell anestesi var de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolymen av ondansetron reducerade jämfört med värdena hos vuxna patienter. Bägge parametrar ökade linjärt med vikten, och från 12 års ålder närmade de sig värdena för unga vuxna. När clearance och distributionsvolymen normaliserades av kroppsvikten var värdena för dessa parametrar likvärdiga mellan de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenseras för åldersrelaterade förändringar och är effektiv vid normaliserad systemisk exponering hos pediatrika patienter.

En analys på populationsfarmakokinetik utfördes på 74 pediatrika cancerpatienter i åldern 6 till 48 månader och 41 kirurgipatienter i åldern 1 till 24 månader följt av intravenös administrering av ondansetron. Baserat på de populationsfarmakokinetiska parametrarna för patienter i åldern 1 månad till 48 månader, skulle administrering av den vuxen-baserade dosen (0,15 mg/kg intravenöst var 4:e timme för 3 doser) resultera i en systemisk exponering (AUC) jämförbar med den som observerats hos pediatrika kirurgipatienter (i åldern 5 till 24 månader), pediatrika cancerpatienter (i åldern 3 till 12 år) vid lika dosering, vilket visas i Tabell C. Denna exponering (AUC) är förenlig med det exponering-effekt samband som beskrivits tidigare för pediatrika cancerpatienter, vilket visade en frekvens på 50% till 90% med AUC-värden mellan 170 till 250 ng.h/mL.

Tabell C. Farmakokinetik hos pediatrika patienter i åldern 1 månad till 18 år.

Studie	Patientgrupp	Ålder	N	AUC (ng.h/mL)	CL (L/h/kg)	Vd ₅₅ (L/kg)	T _{1/2} (h)
				Geometriskt medelvärde			Medel- värde
S3A40319 ¹	Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg)	1 – 4 månader	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg)	2 – 24 månader	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Cancer/Kirurgi (0,15 mg/kg q4h/0,1 eller 0,2 mg/kg)	1 – 48 månader	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Kirurgi (2 mg eller 4 mg)	3 – 12 år	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Cancer (0,15 mg/kg q4h)	1 – 18 år	21	247	0,599	1,9	2,8

¹: Ondansetron intravenös engångsdos: 0,1 eller 0,2 mg/kg

²: Andel PK-patienter: 64% cancerpatienter och 36% kirurgipatienter.

³: Populationsuppskattning visar; AUC baserad på en dos på 0,15 mg/kg.

⁴: Ondansetron intravenös engångsdos: 2 mg (3 till 7 år) eller 4 mg (8 till 12 år)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

En studie av klonade jonkanaler från humanhjärta visade att ondansetron har potential att påverka hjärtats repolarisering via blockering av HERG-kaliumkanaler. En dosberoende förlängning av QT-intervallet observerades i en grundlig QT-studie med friska frivilliga (se avsnitt 5.1).

Embryo-fosterutvecklingsstudier på råtta och kanin visade inga bevis på fosterskada när ondansetron administrerades under organogenesperioden cirka 6 respektive 24 gånger den maximala rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytan. I en pre- och postnatal utvecklingstoxicitetsstudie fanns det inga effekter på dräktiga råttor och dess avkommas pre- och postnatal utveckling, inklusive reproduktiv prestanda, vid cirka 6 gånger den maximala rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktos, vattenfri
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Stärkelse, pregelatiniserad (majs)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering:

4 mg:

Hypromellos (E464)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)

8 mg:

Hypromellos (E464)
Triacetin (E1518)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

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:

3,4, 6, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 60, 90, 100, 200, 300 och 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

48008
48009

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-11-08/2017-08-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-04-29