

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Orifarm 4 mg munsönderfallande tablett  
Ondansetron Orifarm 8 mg munsönderfallande tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje munsönderfallande tablett innehåller 4 mg respektive 8 mg ondansetron.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

4 mg: Varje munsönderfallande tablett innehåller 0,88 mg aspartam och 3 mg - 8,4 mg sorbitol.

8 mg: Varje munsönderfallande tablett innehåller 1,76 mg aspartam och 6 mg - 16,9 mg sorbitol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett

4 mg: Vit, platt, rund, 7 mm, tablett med avrundad kant.

8 mg: Vit, platt, rund, 10 mm, tablett med avrundad kant.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Ondansetron är indicerat för behandling av illamående och kräkningar som orsakas av behandling med cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling samt som profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Det finns lämpliga styrkor och läkemedelsformer för de olika doseringsregimerna.

#### Dosering

#### **Illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi och strålbehandling**

##### Vuxna

Den emetogena effekten av cancerbehandling varierar beroende på dosering och vilken kombination av kemoterapi och strålbehandling som används. Administreringsväg för och dosering av ondansetron bör vara anpassningsbar och väljas enligt nedan.

#### Emetogen kemoterapi och strålbehandling

Till patienter som behandlas med emetogen kemoterapi eller strålbehandling kan ondansetron ges antingen peroralt eller intravenöst.

För de flesta patienter som behandlas med emetogen kemoterapi eller strålbehandling bör ondansetron initialt administreras intravenöst omedelbart före behandling, följt av 8 mg peroralt var tolfte timme.

För oral administrering:

Vuxna: 8 mg 1–2 timmar före behandling, följt av 8 mg 12 timmar senare.

Som skydd mot fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör peroral eller rektal behandling med ondansetron tillsammans med dexametason fortsätta i upp till 5 dagar efter en behandlingsomgång. Den rekommenderade dosen för oral administrering är 8 mg två gånger dagligen.

#### Högemetogen kemoterapi

Till patienter som behandlas med högemetogen kemoterapi, t.ex. höga doser cisplatin, kan ondansetron ges oralt, intravenöst, intramuskulärt eller rektalt.

För oral administration:

24 mg ondansetron munsönderfallande tabletter tas tillsammans med 12 mg oralt dexametason natriumfosfat 1 till 2 timmar före behandling.

Som skydd mot fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör peroral eller rektal behandling med ondansetron fortsätta i upp till 5 dagar efter en behandlingsomgång. Den rekommenderade dosen för oral administrering är 8 mg två gånger dagligen.

#### *Pediatrik population*

Barn ( $\geq 6$  månader) och ungdomar ( $<18$  år)

Dosen för kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar kan beräknas utifrån kroppsytan (BSA) eller vikt - se nedan.

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytan (se avsnitt 4.4).

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier om användning av ondansetron för förebyggande av fördröjd eller långvarig kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar. Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier om användning av ondansetron för strålbehandlings-inducerat illamående och kräkningar hos barn.

Dosering baserad på kroppsytan:

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös enkeldos på 5 mg/m<sup>2</sup>. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

**Tabell 1: Viktbaserad dosering för kemoterapi – Barn  $\geq 6$  månader och ungdomar**

<b>Kroppsytan</b>	<b>Dag 1(a,b)</b>	<b>Dagar 2-6 (b)</b>
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg sirap efter 12 timmar	2 mg sirap var 12:e
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus	4 mg sirap eller tablett var 12:e

	4 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. eller 8 mg i.v. plus 8 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	8 mg sirap eller tablett var 12:e

a. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

b. Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg

Ondansetron munsönderfallande tablett kan inte användas till barn med en total kroppsytta under 0,6 m<sup>2</sup>.

Dosering baserad på kroppsvikt:

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytta (se avsnitt 4.4 och 5.1: Kliniska studier).

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

Ytterligare två intravenösa doser kan ges i 4-timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg. Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (tabell 2).

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

Vikt	Dag 1 (a,b)	Dagar 2-6 (b)
$\leq$ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timma	2 mg sirap var 12:e timma
> 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg varje 4:e timma	4 mg sirap eller tablett var 12:e timma

a. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

b. Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg

### Äldre

Ondansetron tolereras väl av patienter över 65 år och inga förändringar av dosering, doseringsfrekvens eller administreringsväg krävs.

Se även ”Särskilda patientgrupper”.

### **Postoperativt illamående och kräkningar:**

#### Vuxna

#### Profylax av postoperativt illamående och kräkningar.

För profylax av postoperativt illamående och kräkningar kan ondansetron administreras peroralt eller med intravenös injektion.

För oral administrering:

16 mg en timme före anestesi.

Alternativt, 8 mg en timme före anestesi, följt av ytterligare två doser om 8 mg med åtta timmars mellanrum.

#### Behandling av befintligt postoperativt illamående och kräkningar:

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

#### Barn ( $\geq$ 1 månad) och ungdomar (< 18 år)

Inga studier har utförts om användningen av oralt administrerat ondansetron som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar; långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) rekommenderas för detta ändamål.

#### Äldre

Erfarenheten av ondansetron som profylax och vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos äldre patienter över 65 år är begränsad. Vid kemoterapi tolereras emellertid ondansetron väl av dessa patienter.

Se även "Särskilda patientgrupper".

#### Särskilda patientgrupper:

##### *Patienter med nedsatt njurfunktion:*

Ingen förändring av dygnsdos, dosfrekvens eller administreringsväg krävs.

##### *Patienter med nedsatt leverfunktion:*

Clearance för ondansetron är signifikant reducerad och halveringstiden i serum signifikant förlängd hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Hos dessa patienter bör en dygnsdos på totalt 8 mg inte överskridas.

##### *Patienter med långsam spartein/debrisokin-metabolism:*

Eliminationshalveringstiden för ondansetron förändras inte hos patienter som klassats som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen ger upprepad dosering till dessa patienter samma nivåer av läkemedelsexponering som för populationen i allmänhet. Ingen förändring av dygnsdos eller dosfrekvens krävs.

#### Administreringssätt

Tabletten ska placeras på tungan där den snabbt kommer lösas upp och ska sedan sväljas med eller utan vatten.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som har uppvisat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonister. Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma dessa som förstadium till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt (se avsnitt 5.1). Efter marknadsintroduktion har dessutom fall av Torsade de Pointes rapporterats hos patienter som använder ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller skulle kunna utveckla förlängning av QT<sub>c</sub>-intervallet. Dessa tillstånd inkluderar patienter med elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör åtgärdas innan en ondansetron administrering.

Efter marknadsintroduktion har fall av 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) rapporterats. Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverat rekommenderas lämplig observation av patienten.

Då ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör patienter med symtom på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering.

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

Eftersom det finns begränsad erfarenhet av ondansetron användning hos patienter med hjärtsjukdomar ska försiktighet iaktas om ondansetron administreras samtidigt med anestetika till patienter med arytmier, överledningsrubbningar eller till patienter som behandlas med antiarytmika eller betablockerare.

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

Ondansetron Orifarm 4 mg innehåller 0,88 mg aspartam per tablett och Ondansetron Orifarm 8 mg innehåller 1,76 mg aspartam per tablett. Aspartam är en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri (PKU).

Ondansetron Orifarm 4 mg innehåller 3 mg - 8,4 mg sorbitol per tablett.  
Ondansetron Orifarm 8 mg innehåller 6 mg - 16,9 mg sorbitol per tablett.

#### Pediatrik population

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

Läkemedlet bör inte ges till barn under två år, eftersom det finns begränsad erfarenhet från denna patientgrupp. 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 5mg/m<sup>2</sup> ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av effekten mellan dessa 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).

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

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

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450-enzym: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. På grund av mångfalden av metabola enzym vilka kan metabolisera ondansetron kompenseras enzyminhibering eller minskad aktivitet hos ett enzym (t.ex. genetisk CYP2D6-brist) normalt sett av andra enzym och bör resultera i en liten eller obetydlig förändring av totalt clearance för ondansetron eller dosbehov.

Samtidig användning av ondansetron med QT-förlängande läkemedel kan resultera i ytterligare QT-förlängning.

Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner som doxorubicin, daunorubicin och trastuzumab), antibiotika (som erytromycin och ketokonazol), antiarytmika (som amiodaron) och betablockerare (som atenolol och timolol) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

Efter marknadsintroduktion har fall av 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) rapporterats. (Se avsnitt 4.4).

#### *Apomorfin*

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

#### *Fenytoin, karbamazepin och rifampicin:*

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

#### *Tramadol:*

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

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

### *Kvinnor i fertil ålder*

Kvinnor i fertil ålder bör överväga att använda preventivmedel.

### *Graviditet*

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

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

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar.

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

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

### *Amning*

Tester har visat att ondansetron passerar över i modersmjölken hos digivande djur (se avsnitt 5.3). Därför rekommenderas kvinnor som tar ondansetron att inte amma sina barn.

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

I psykomotoriska tester påverkar ondansetron inte prestationsförmågan och har inte heller en sederande effekt.

Inga skadliga effekter förutses utifrån ondansetrons farmakologiska egenskaper vid sådana aktiviteter.

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna är klassificerade efter organ och frekvens. Frekvensen definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar grundar sig på kliniska prövningar. Incidenser för placebogrupper har beaktats. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar grundar sig på spontanrapporter efter marknadsgodkännande.

Följande frekvenser är estimerade efter rekommenderade standarddoser av ondansetron enligt indikation och läkemedelsform.

<u>Immunsystemet</u> Sällsynta	Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi.
<u>Centrala och perifera nervsystemet</u> Mycket vanliga  Mindre vanliga  Sällsynta	Huvudvärk.  Krampanfall Rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoniska reaktioner, oculogyris kris och dyskinesi) <sup>1</sup> .  Yrsel vid snabb intravenös administrering.
<u>Ögon</u> Sällsynta  Mycket sällsynta	Övergående synstörningar (t.ex. dimsyn) framför allt vid snabb intravenös administrering.  Övergående blindhet huvudsakligen vid intravenös administrering <sup>2</sup> .
<u>Hjärtat</u> Mindre vanliga  Sällsynta  Ingen känd frekvens	Arytmier, bröstsmärtor med eller utan ST-sänkning, bradykardi.  OTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes).  Myokardischemi (se avsnitt 4.4).
<u>Blodkärl</u> Vanliga  Mindre vanliga	Upplevelse av flush eller värmekänsla.  Hypotoni.
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u> Mindre vanliga	Hicka.
<u>Magtarmkanalen</u> Vanliga	Förstoppning,
<u>Lever och gallvägar</u> Mindre vanliga	Asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden <sup>3</sup>
<u>Hud och subkutan vävnad</u> Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys

<sup>1</sup> observerades utan definitiva tecken på ihållande kliniska följd tillstånd.

<sup>2</sup> De flesta blindhetsfall som rapporterats var över inom 20 minuter. De flesta patienterna hade genomgått kemoterapi, som inkluderade cisplatin. Några fall av övergående blindhet rapporterades som kortikal

ursprung.

<sup>3</sup> Dessa händelser var vanligt hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

#### Pediatrik population

Barn och ungdomars biverkningsprofil 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:

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
www.lakemedelsverket.se

### **4.9 Överdoser**

#### Symtom och tecken

Begränsad erfarenhet av överdosering av ondansetron. I de flesta fallen liknade symtomen dem som redan rapporterats hos patienter som fick rekommenderad dos (se avsnitt 4.8). Symtom som har rapporterats inkluderar synstörningar, svår förstoppning, hypotoni och en vasovagal episod med övergående AV-blockering av andra graden.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. Vid överdosering rekommenderas EKG-kontroller.

#### Behandling

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

Användning av ipecacuanha för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte eftersom dess effekt sannolikt kommer att utebli på grund av ondansetrans antiemetiska egenskaper.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika och medel mot illamående, serotonin (5-HT<sub>3</sub>)-receptorantagonister.  
ATC-kod: A04AA01

#### Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och mycket selektiv 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist.

Dess precisa verkningsmekanism mot kräkningar och illamående är inte känd. Kemoterapi och strålbehandling kan orsaka utsöndring av 5-HT i tunntarmen, vilket initierar en kräkningsreflex genom aktivering av vagala afferenter via 5-HT<sub>3</sub>-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 främja illamående genom en central mekanism. Därför beror troligtvis effekten av ondansetron, vad gäller behandling av illamående och kräkningar som induceras av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling, på antagonism av 5-HT<sub>3</sub>-receptorer på neuron belägna både i det perifera och centrala nervsystemet. Verkningsmekanismerna vid postoperativt illamående och kräkningar är inte kända, men det kan finnas banor som är gemensamma med cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.



### Klinisk effekt och säkerhet

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

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationerna av prolaktin.

Ondansetrons roll vid opiatinducerad emes har ännu inte fastställts.

### 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. Inga signifikanta förändringar sågs i uppmätt EKG-PR eller QRS intervall.

### Kliniska studier

#### *Pediatrisk population*

#### *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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

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/m<sup>2</sup> 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 anestesi-induktion. 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 – Behandlingsvar 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

Efter peroral administrering absorberas ondansetron passivt och fullständigt i magtarmkanalen och genomgår första passage-metabolism (biotillgängligheten är cirka 60 %). Maximala plasmakoncentrationer på cirka 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timmar efter en dos på 8 mg. För doser över 8 mg är ökningen av systemisk exponering för ondansetron efter dos mer än proportionell; detta kan reflektera en viss minskning i första passage-metabolism vid högre perorala doser. Biotillgängligheten, efter peroral administrering, förhöjs något i samband med födointag men påverkas inte av antacida. Studier med friska äldre frivilliga försökspersoner har visat små, men kliniskt obetydliga, åldersrelaterade öknings i både oral biotillgänglighet (65 %) och halveringstid (5 timmar) av ondansetron. Könsskillnader visades för fördelningen av ondansetron, så att kvinnor har en högre hastighet och omfattning av absorptionen efter en oral dos och minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerat efter vikt).

### Distribution

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

### Eliminering

Proteinbindningen av ondansetron i plasma är 70–76 %. En direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte påvisats. Ondansetron elimineras från det systemiska kretsloppet framförallt genom levermetabolism via ett flertal enzymssystem. Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. Frånvaron av enzymet CYP2D6 (debrisokinpolymorfism) har ingen effekt på ondansetrons farmakokinetiska egenskaper. De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron är oförändrade vid upprepad dosering.

*Barn och ungdomar (från 1 månad till 17 år)* I åldersgruppen 1 till 4 månader (n = 19), i samband med operation, var vikt normaliserat clearance ca 30% lägre än hos patienter i åldern 5 till 24 månader (n = 22), men jämförbar med patienter i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden i åldersgruppen 1 till 4 månader rapporterades vara genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersgrupperna 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar i åldersgruppen 1 till 4 månader kan delvis förklaras av den högre andelen av kroppens totala vatten hos nyfödda och spädbarn och en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron.

För 21 barn mellan 3 och 12 år som ingick i en klinisk prövning för elektiv kirurgi med vanlig narkos, minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron i jämförelse med värden hos vuxna patienter. Båda parametrarna ökade linjärt med vikt samt 12 års ålder och närmade sig värden för unga vuxna. När clearance- och distributionsvolymvärden normaliseras av kroppsvikten, kommer värdena för dessa parametrar vara lika mellan åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för dessa åldersrelaterade förändringar och är effektivt sätt att normalisera systemisk exponering hos barn.

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 15–60 ml/min), minskar både systemisk clearance och distributionsvolym, vilket resulterar i en liten, men kliniskt obetydlig, ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). En studie av patienter med svårt nedsatt njurfunktion, vilka behövde regelbunden hemodialys (studerade mellan dialyser) var farmakokinetiken för ondansetron i stort sett oförändrad.

Efter oral, intravenös eller intramuskulär administrering till patienter med svår leverfunktionsnedsättning är systemisk clearance av ondansetron markant reducerad med förlängd eliminationshalveringstid (15–32 timmar) och en peroral biotillgänglighet som närmar sig 100 % på grund av minskad presystemisk metabolism.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad toxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölk hos råttor, förhållandet mellan mjölk/plasma var 5,2:1

En studie av klonade humana jonkanaler från hjärtat har visat att ondansetron potentiellt kan påverka hjärtats repolarisation via blockad av HERG-kaliumkanaler. Den kliniska relevansen av detta fynd är oklart.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)  
Sorbitol (E420)  
Krospovidon  
Koloidal hydratiserad kiseldioxid  
Mikrokristallin cellulosa  
Krospovidon typ B  
Aspartam (E951)  
Jordgubbssmak  
Natriumstearyl fumarat  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

4 mg, munsönderfallande tablett:  
Blister (Alu/Alu): 6, 7, 10, 14, 28, 30 tabletter.  
Endosblister (Alu/Alu): 6x1, 7x1, 10 x1, 14 x1, 28 x1, 30 x1 tabletter.

8 mg, munsönderfallande tablett:  
Blister (Alu/Alu): 6, 7, 10, 14, 28, 30 tabletter.  
Endosblister (Alu/Alu): 6x1, 7x1, 10x1, 14x1, 28x1, 30x1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Inga särskilda anvisningar.

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

Orifarm Generics A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Danmark

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

4 mg: 41634

8 mg: 41635

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

2010-02-19/2014-11-17

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2022-09-21