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

Vuxna
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.

Barn
Profylax och behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi hos barn ≥ 6 månader.
Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn ≥ 1 månad.

4.2 Dosering och administreringssätt

Oral användning.

Det finns lämpliga styrkor och läkemedelsformer för de olika doseringsregimerna**.**

Dosering

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller strålbehandling
Vuxna

Den emetogena effekten av cancerbehandling varierar beroende på dosering och vilken kombination av kemoterapi och strålbehandling som används och individuell känslighet. 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 var 12:e timme i högst 5 dagar. Vid strålbehandling ges 8 mg två gånger dagligen under hela behandlingsperioden, därefter ytterligare 2 dagar, vid behov upp till 5 dagar.

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.

Pediatrisk population
Barn (≥ 6 månader) och ungdomar (<18 år)
Dosen för kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar kan beräknas utifrån kroppsyta (BSA) eller vikt - se nedan.

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

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

Dosering baserad på kroppsyta:
Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös enkeldos på 5 mg/m^2. 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: Dosering baserad på kroppsyta vid kemoterapi– Barn ≥6 månader och ungdomar

Kroppsyta	Dag 1[a,b]	Dagar 2-6 [b]
< 0,6 m²	5 mg/m² i.v. plus	2 mg oral lösning var 12:e timme

	2 mg oral lösning efter 12 timmar	
≥0,6 m²	5 mg/m² i.v. plus 4 mg oral lösning eller tablett efter 12 timmar	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme
> 1,2 m²	5 mg/m² i.v. 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 dosen för vuxna på 32 mg

Ondansetron munsönderfallande tabletter kan inte användas till barn med en total kroppsyta under 0,6 m².

Dosering baserad på kroppsvikt:
Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsyta (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 ≥ 6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1 [a,b]	Dagar 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 varje 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 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 (≥ 1 månad) och ungdomar (< 18 år)
Som profylax eller vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos pediatriska 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 antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.

Det saknas data på användning av Ondansetron Orifarm vid behandling av postoperativt illamående eller kräkningar hos barn under 2 år.

Inga studier har utförts på **peroralt** ondansetron givet som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar. I detta fall rekommenderas långsam intravenös injektion.

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.

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

Nedsatt leverfunktion
Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som har uppvisat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT3-receptorantagonister. Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma dessa som förstadier 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 QTc-intervallet. Dessa tillstånd inkluderar patienter med elektrolytrubbningar, 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 åtgärdas innan ondansetron administreras.

Serotonergt syndrom har observerats vid samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt befogad rekommenderas lämplig övervakning 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.

Pediatrisk population
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 5mg/m^2 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).

Hjälpämnen
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.

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-450enzymer: 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).

Försiktighet bör iakttas när ondansetron administreras tillsammans med läkemedel som kan orsaka elektrolytrubbningar (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
Fertila kvinnor 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
Det är inte känt om ondansetron passerar över i modersmjölk. Det finns inga data om effekterna av ondansetron på ammade barn eller effekterna på mjölkproduktionen. 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.

Fertilitet
Ondansetron har ingen effekt på fertiliteten.

Fertila kvinnor bör överväga preventivmedel.

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 (≥1/10), vanliga (≥1/100 till <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100), sällsynta (≥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.

Immunsystemet Sällsynta	Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi.
Centrala och perifera nervsystemet Mycket vanliga Mindre vanliga Sällsynta	 Huvudvärk. Krampanfall, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoniska reaktioneroculogyr kris och dyskinesi)[1]. Muskelkramper Yrsel vid snabb intravenös administrering.
Ögon Sällsynta Mycket sällsynta	 Övergående synstörningar (t.ex. dimsyn) framför allt vid snabb intravenös administrering. Övergående blindhet huvudsakligen vid intravenös administrering[2].
Hjärtat Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd frekvens	 Arytmier, bröstsmärtor med eller utan ST-sänkning, bradykardi. QTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes). Rytmstörningar, inklusive ventrikulär takykardi (mycket sällsynt) Myokardischemi (se avsnitt 4.4).
Blodkärl Vanliga Mindre vanliga	 Upplevelse av flush eller värmekänsla. Hypotoni.
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum Mindre vanliga	 Hicka.
Magtarmkanalen Vanliga	 Förstoppning,
Lever och gallvägar	

Mindre vanliga	Asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden[3]
Hud och subkutan vävnad Mycket sällsynta	Toxiska hudutslag, inklusive toxisk epidermal nekrolys
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Vanliga:	Lokala reaktioner på injektionsstället vid intravenös administrering.

[1] observerades utan definitiva tecken på ihållande kliniska följdtillstånd.
[2] 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.
[3] Dessa händelser var vanligt hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

Pediatrisk 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 Överdosering

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, yrsel, huvudvärk, trötthet, takykardi, bradykardi, hypotension, svår förstoppning, dystoni, muskelryckningar, rastlöshet, agitation, hallucinationer, kramper, och en vasovagal episod med övergående AV-blockering av andra graden. 48 mg peroralt till vuxna samt 35-48 mg i.v. till vuxna gav lindrig intoxikation. 250 mg peroralt till vuxna och 120-150 mg i.v. till vuxna gav lindrig till måttlig intoxikation.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. Vid överdosering rekommenderas EKG-kontroller. Ytterligare behandling bör ske efter kliniskt behov eller som rekommenderat av giftinformationscentralen.

Behandling
Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron och därför ska lämplig symtomatisk och understödjande 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 ondansetrons antiemetiska egenskaper.

Pediatrisk population

Pediatriska fall som överensstämmer med serotonergt 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 och medel mot illamående, serotonin (5-HT_3)-receptorantagonister.
ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism
Ondansetron är en potent och mycket selektiv 5-HT_3-receptorantagonist. Dopaminerga receptorer blockeras ej.
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_3-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_3-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. Inga signifikanta förändringar sågs i uppmätt EKG-PR eller QRS intervall.
I fas I studier på friska, frivilliga äldre observerades inga generella skillnader i säkerhet och effekt. Hos cancerpatienter ≥75 år, inskrivna i kliniska prövningar för CINV, har en större effekt på QTcF noterats vid koncentration-effekt modellering av ondansetron. Specifik doseringsinformation tillhandahålls för äldre patienter över 65 respektive 75 års ålder i avsnitt 4.2.

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^2 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^2 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^2 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 erhölls.

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 – 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
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 ökningar 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.

Metabolism
Ondansetron metaboliseras huvudsakligen till 8-OH-ondansetron. Plasmahalterna av denna metabolit är dock ej mätbara p.g,a. snabb fortsatt metabolisering till glukuron- och sulfatkonjugat. Frånvaron av enzymet CYP2D6 har ingen effekt på ondansetrons farmakokinetiska egenskaper.

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 enzymsystem. Halveringstiden efter intravenös och oral tillförsel är 3,3-5,4 timmar (p.g.a. att halveringstiden ökar med åldern). Av tillförd dos återfinns 1-20 % i oförändrad form i urinen. Plasmaclearance är ca 500 ml/min och halveringstiden ca 3 timmar.De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron är oförändrade vid upprepad dosering.

Barn och ungdomar (från 1 månad till 17 år)
51 barn i åldern 1-24 månader som ingick i en klinisk prövning erhöll antingen 0,1 eller 0,2 mg/kg ondansetron innan operation. Patienter i åldern 1-4 månader uppvisade clearance i förhållande till kroppsvikt som var cirka 30 % långsammare än hos patienter i åldern 5-24 månader men jämförbar med patienter i åldern 3-12 år. Halveringstiden i gruppen 1-4 månader var i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersgrupen 5- 24 månader och 3-12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar kan delvis förklaras med den högre distributionsvolymen i åldersgruppen 1-4 månader.

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 distributionsvolymsvärden 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.

En populationsfarmakokinetisk analys gjordes på 74 patienter i åldern 6-48 månader efter administrering av 0,15 mg/kg ondansetron intravenöst var 4:e timme i tre doser för behandling av kemoterapiinducerat illamående och kräkning och på 41 patienter i åldern 1 till 24 månader efter administration av en engångsdos på 0,1 mg/kg eller 0,2 mg/kg ondansetron intravenöst i samband med operation. Systemisk exponering (AUC) i åldern 1-24 månader efter intravenös administration av 0,15 mg/kg var 4:e timme i tre doser var jämförbar med vad som har iakttagits hos barn i åldern 5-24 månader i samband med operation och tidigare studier hos patienter med cancer (i åldern 4-18 år) och patienter i samband med operation (i åldern 3-12 år) med samma dosering.

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 medförlängd eliminationshalveringstid (15–32 timmar) och en peroral biotillgänglighet som närmar sig 100 % på grund av minskad presystemisk metabolism.

Äldre
Tidigare fas I studier på friska, frivilliga äldre visade en smärre 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).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse prekliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad toxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.
En studie av klonade humana jonkanaler från hjärtat har visat att ondansetron potentiellt kan påverka hjärtats repolarisation via blockad av HERG-kaliumkanaler.

Ondansetron och metaboliter utsöndras i mjölken hos råttor som doserats med radioaktivt märkt ondansetron.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Sorbitol (E420)
Krospovidon
Kolloidal hydratiserad kiseldioxid
Mikrokristallin cellulosa

Krospovidon typ B
Aspartam (E951)
Jordgubbssmak
Natriumstearylfumarat
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

2024-07-17