

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron STADA 4 mg filmdragerade tabletter

Ondansetron STADA 8 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller ondansetronhydrokloridihydrat motsvarande 4 mg respektive 8 mg ondansetron.

Hjälpämne med känd effekt

Innehåller laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

4 mg: Ljusgul, rund bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "41" på den ena sidan, diameter 7,2 mm.

8 mg: Ljusgul, rund bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "42" på den ena sidan, diameter 9,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Ondansetron är indicerat för behandling av illamående och kräkningar inducerade av cytotoxisk kemoterapi eller strålbehandling.

Ondansetron är indicerat för profylax mot postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

För behandling av PONV rekommenderas administrering genom injektion.

Pediatrik population

Ondansetron är indicerat för behandling av illamående och kräkningar inducerad av kemoterapi (CINV) hos barn ≥ 6 månader.

Inga studier har utförts för användning av oralt administrerat ondansetron för profylax och behandling av PONV hos barn ≥ 1 månad. Administrering genom intravenös injektion rekommenderas för detta ändamål.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller strålbehandling:

Vuxna

Den emetogena effekten av cancerbehandling varierar beroende på dosering och kombinationer av kemoterapeutika och strålbehandling. Administreringsväg och dosering med ondansetron bör vara flexibel och väljas enligt nedan. Valet av dosregim ska baseras på svårighetsgraden av den emetogena effekten.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling

Ondansetron kan ges antingen genom rektal, peroral (tabletter eller lösning), intravenös eller intramuskulär administrering.

Peroralt: 8 mg som tas 1 till 2 timmar före kemoterapi eller strålbehandling, följt av 8 mg var 12:e timme i maximalt 5 dagar för att skydda mot fördröjt eller ihållande illamående.

För högemetogen kemoterapi

En engångsdos på upp till 24 mg ondansetron kan användas tillsammans med 12 mg peroralt dexametasonnatriumfosfat, 1 till 2 timmar före kemoterapin.

För att förhindra fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna kan peroral eller rektal administrering av ondansetron fortsätta i upp till 5 dagar efter genomförd behandling.

Rekommenderad peroral dos är 8 mg som tas 2 gånger dagligen.

Pediatrik population

CINV hos barn ≥ 6 månader och ungdomar

Dosen för behandling av CINV kan beräknas baserat på kroppsytan eller vikt, se nedan. I kliniska studier med pediatrik population gavs ondansetron som intravenös infusion spädd i 25 till 50 ml natriumkloridlösning eller annan kompatibel infusionsvätska under minst 15 minuter.

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

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier om användning av ondansetron för prevention av fördröjt eller ihållande kemoterapiinducerat illamående och kräkningar. Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier om användning av ondansetron för strålbehandlingsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

BSA-baserad dosering:

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös engångsdos om 5 mg/m². Den intravenösa engångsdosen får ej överskrida 8 mg.

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

Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får ej överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 1: BSA-baserad dosering för kemoterapi – barn ≥ 6 månader och ungdomar

BSA	Dag 1 ^(a, b)	Dag 2-6 ^(b)
<0,6 m ²	5 mg/m ² i.v plus 2 mg oral lösning efter 12 timmar	2 mg oral lösning var 12:e timme
<0,6 m ² till $\leq 1,2$ m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg oral lösning efter 12 timmar	4 mg oral lösning var 12:e timme
$\geq 1,2$ 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 dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Observera: Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.

Dosering efter kroppsvikt

Viktbaserad dosering innebär högre total dygnsdos jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos om 0,15 mg/kg. Den intravenösa engångsdosen får ej överskrida 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4-timmars intervall.

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

Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 2: Viktbaserad dosering vid kemoterapi - barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar

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

^a Den intravenösa dosen får ej överskrida 8 mg.

^b Den totala dosen under 24 timmar (givet som uppdelade doser) får ej överskrida dosen för vuxna på 32 mg

Observera: Eventuellt finns inte alla läkemedelsformer tillgängliga.

Äldre

Ingen justering av perorala doser eller doseringsintervall är nödvändig.

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av dygnsdoser, doseringsintervall eller administreringssätt är nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

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

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.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV):

Vuxna

Prevention av PONV

Ondansetron kan ges peroralt eller som intravenös eller intramuskulär injektion.

Peroralt:

16 mg tas 1 timme före anestesi.

För behandling av PONV

Intravenös eller intramuskulär administrering rekommenderas.

Pediatrik population

PONV hos barn i åldern ≥ 1 månad och ungdomar

Peroral formulering

Inga studier har utförts på användning av peroralt ondansetron som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar. I detta fall rekommenderas långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder).

Injektion

Som profylax av PONV hos pediatrika patienter som opererats under generell anestesi, kan en engångsdos av ondansetron administreras 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.

För behandling av PONV efter operation hos pediatrika patienter som opererats under generell anestesi, kan en engångsdos av ondansetron administreras 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 PONV hos barn under 2år.

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Ingen ändring av daglig dosering, doseringsintervall eller administreringssätt är nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Vid måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion är clearance signifikant minskad och halveringstiden i serum signifikant förlängd. Den totala dygnsdosen bör ej överskrida 8 mg till dessa patienter.

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.

Administreringssätt

För oral användning

4.3 Kontraindikationer

Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5).

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har förekommit hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-antagonister. Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma detta som ett förstadium till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron orsakar en dosberoende förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5.1). Dessutom har det, efter marknadsföringsgodkännandet rapporterats om fall av Torsade de Pointes hos patienter som använt ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc, inklusive till patienter med elektrolytrubbningar, kronisk 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 administreras.

Efter marknadsintroduktion har det förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonin syndrom (som omfattar förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära symtom) 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.

Då ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör patienter med tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter tillförsel av ondansetron.

Som profylax mot illamående och kräkning inför adenotonsillär kirurgi kan ondansetron maskera dold blödning. Dessa patienter skall därför noga övervakas efter administrering av ondansetron.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel:

Galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Pediatrik population

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

CINV

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).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga belägg för att ondansetron vare sig inducerar eller inhiberar metabolismen av andra läkemedel som vanligen administreras samtidigt. Specifika studier har visat att det inte finns några interaktioner när ondansetron ges samtidig med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 enzymer: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. På grund av mängden enzym kapabla att metabolisera ondansetron, kompenseras enzyminhämning eller minskad aktivitet av ett enzym (t ex genetisk CYP2D6-brist) normalt av andra enzym och förändring av totalt clearance och behovet av dosjustering förväntas vara liten.

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

Användning av ondansetron samtidigt med QT-förlängande läkemedel kan leda till ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron och kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner som doxorubicin, daunorubicin och trastuzimab), antibiotika (t.ex. erytromycin och ketokonazol), antiarytmika (t.ex. amiodaron) och betablockerare (t.ex. atenolol och timolol) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)

Efter marknads godkännande har det förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonin syndrom (som omfattar förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära symtom) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI) (se avsnitt 4.4).

Apomorfin

Samtidig användning av apomorfin är kontraindicerad på grund av rapporter om kraftig hypotoni och medvetlöshet när ondansetron administrerades tillsammans med apomorfinhydroklorid.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

Hos patienter som behandlas med potenta CYP3A4-inducerare (t ex fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oral clearance för ondansetron och blodkoncentrationerna 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 ska överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

Baserat på data från epidemiologiska studier i 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 studierna 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

Ondansetron passerar över i modersmjölk hos digivande djur. Därför rekommenderas att kvinnor som behandlas med ondansetron inte ska amma.

Fertilitet

Det finns ingen information om effekterna av ondansetron på human fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I psykomotoriska studier påverkar inte ondansetron prestation och har ej heller sederande effekt. Inga negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan förutsägas utifrån de farmakologiska egenskaperna för ondansetron.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna listas nedan efter systemets organklasser. Frekvenserna definieras som: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar. Förekomsten i placebogrunder har beaktats. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapportering efter marknadsföring.

Följande frekvenser är en uppskattning vid användning av rekommenderade standarddoser.

MedDRA-systemets organklasser	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Immunsystemet</i>				Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk		Krampanfall, rörelsestörningar inklusive extrapyramidala reaktioner (såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi) ¹	Yrsel huvudsakligen vid snabb i.v. administrering		
<i>Ögon</i>				Övergående visuella förändringar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid i.v. administrering	Övergående blindhet, huvudsakligen vid i.v. administrering ²	
<i>Hjärtat</i>			Arytmier, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, bradykardi	QTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes)		Myokardischemi (se avsnitt 4.4)
<i>Blodkärl</i>		Upplevelse av värmekänsla och flush	Hypotension			

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			Hicka			
<i>Magtarmkanalen</i>		Förstoppning.				
<i>Lever och gallvägar</i>			Asymptomatiskt förhöjda leverfunktionsvärden ³			

¹ Har observerats utan definitiva tecken på bestående kliniska följdtilstånd.

² Oftast övergående inom 20 minuter. De flesta patienterna hade fått kemoterapeutiska medel, inkluderande cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

³ Detta var vanligt hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

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

Symptom och tecken

Det finns begränsad erfarenhet av överdosering med ondansetron. I de flesta fall liknade symtomen de som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderade doser (se avsnitt 4.8). Tecken på överdosering som rapporterats är visuella förändringar, svår förstoppning, hypotension samt en vasovagal episod med övergående AV-block II.

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

Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron. Därför ska adekvat symptomatisk och understödjande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering.

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) antagonister, ATC-kod: A04A A01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och selektiv 5-HT₃-receptorantagonist. Den specifika verkningsmekanismen för kontrollen av illamående och kräkningar är inte känd. Kemoterapeutika och strålbehandling kan inducera frisättning av 5-HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala afferenta nerver via 5-HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar denna reflex. Aktivering av vagala afferenta nerver kan också orsaka frisättning av 5-HT i area postrema (botten av fjärde ventrikeln i hjärnan), vilket kan vara en central mekanism till illamående.

Ondansetrons antiemetiska effekt vid illamående till följd av kemoterapi/strålbehandling kan sannolikt förklaras av 5-HT₃-receptorantagonism i neuron belägna i både perifera och centrala nervsystemet.

Ondansetrons mekanism vid postoperativt illamående är okänd, men kan vara densamma som vid cytotoxiskt inducerad illamående och kräkning.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin.

Ondansetrons roll vid opiatinducerad emes är ännu ej fastställd.

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.

Pediatrik population

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 och ondansetron 4 mg peroralt efter 8-12 timmar, eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst och placebo peroralt efter 8 till 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 och ondansetron 4 mg peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst och placebo peroralt). Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen under 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 till 4 mg peroralt dexametason
- 71 % av patienterna när ondansetron gavs som en oral suspension i en dos på 8 mg och 2-4 mg peroralt dexametason de dagar kemoterapi erhöles.

Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen under 2 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 (S3AB40320). 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.

PONV

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 1 469 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 oral tillförelse absorberas ondansetron passivt och fullständigt och genomgår förstapassage-metabolism (biotillgänglighet cirka 60 %). Maximal plasmakoncentration på omkring 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timme efter intag av en 8 mg-dos.

För doser över 8 mg ökar den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen vilket kan tyda på en minskning i förstapassage-metabolism vid högre orala doser. Genomsnittliga biotillgängligheten hos friska manliga försökspersoner, efter oral administrering av en dos om 8 mg tablett, är ungefär 55 till 60 %. Biotillgängligheten efter en oral dos är något förhöjd i samband med födo-intag men opåverkad av antacida.

Dispositionen för ondansetron efter peroral, intramuskulär (i.m.) och intravenös (i.v.) administrering är likartad, med en terminal halveringstid på ca 3 timmar och en distributionsvolym vid steady state på ca

140 liter. Ekvivalent systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondansetron.

Intravenös infusion av 4 mg ondansetron under 5 minuter resulterar i maximal plasmakoncentration på ca 65 ng/ml. Efter intramuskulär administrering av ondansetron uppnås maximal plasmakoncentration på ca 25 ng/ml inom 10 minuter efter injektion.

Efter administrering av ondansetron suppositorium, blir plasma koncentrationer av ondansetron detekterbar mellan 15 och 60 minuter efter dosering. Koncentrationer stiger i ett väsentligen linjärt, tills max. koncentrationer på 20-30 ng / ml uppnås, typiskt 6 timmar efter dosering.

Plasmakoncentrationer faller sedan, men i långsammare takt än vad som observerats efter oral dosering på grund av fortsatt absorption av ondansetron. Den absoluta biotillgängligheten av ondansetron från suppositorium är ca 60 % och påverkas inte av kön. Halveringstiden för eliminationsfasen efter suppositorium administrering bestäms av graden av ondansetron absorption, inte systemiskt clearance och är ca 6 timmar. Kvinnor visar en liten, kliniskt obetydlig, ökning av halveringstiden jämfört med män.

Plasmaproteinbindningen är 70-76 %. En direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte kunnat påvisas. Ondansetron elimineras främst genom hepatisk metabolism via ett flertal enzymssystem. Mindre än 5 % av absorberad dos utsöndras i oförändrad form i urinen. Frånvaro av enzymet CYP2D6 (debrisoquin-polymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron. De farmakokinetiska egenskaperna är oförändrade vid upprepad dosering.

Särskilda patientgrupper

Kön

Könsskillnader sågs i dispositionen av ondansetron. Kvinnor uppvisade en större hastighet och grad av absorption efter oral dos samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerat efter vikt).

Barn och ungdom (från 1 månad till 17 år)

Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 4 månader (n=19) som genomgått kirurgi, var viktnormaliserad 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 patienter 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 vatten i kroppen 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. Båda parametrarna ökade linjärt med vikten, och från 12 års ålder närmade de sig värdena för unga vuxna. När clearance och distributionsvolymen normaliserades med avseende på kroppsvikt 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 populationsfarmakokinetisk analys gjordes på 428 personer (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Utifrån denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) av ondansetron efter peroral eller intravenös dosering hos barn och ungdomar jämförbar med vuxna, med undantag av spädbarn i åldrarna 1 till 4 månader. Volym var relaterat till ålder och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterat till vikt, men inte till ålder, med undantag för spädbarn i åldrarna 1 till 4 månader eller

bara normala variationer på grund av det låga antalet studerade personerna i denna åldersgrupp. Eftersom patienter yngre än 6 månader bara kommer att få en engångsdos, är en minskad clearance vid postoperativt illamående och kräkningar troligen inte kliniskt relevant.

Äldre

I tidig fas I-studier på friska, frivilliga äldre försökspersoner observerades en liten åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron. Men bred interindividuell variation resulterade i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan unga (<65 år) och äldre patienter (≥65 år) och det observerades inga generella skillnader i säkerhet och effekt mellan unga och äldre cancerpatienter inskrivna i kliniska prövningar för CINV för att stödja en annan doseringsrekommendation för äldre.

Baserat på senare ondansetron plasmakoncentrationer och exponering-respons-modellering är en större effekt på QTcF att förvänta i patienter ≥ 75 år jämfört med unga vuxna. Specifik doseringsinformation tillhandahålls för äldre patienter över 65 respektive 75 års ålder för intravenös tillförsel.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) är både systemisk clearance och distributionsvolym reducerad efter intravenös administrering av ondansetron vilket resulterar i en lätt, kliniskt insignifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion som behövde regelbunden hemodialys (studerade mellan dialystillfällena) var farmakokinetiken väsentligen oförändrad efter i.v. administrering.

Nedsatt leverfunktion

Efter oral, intravenös eller intramuskulär dosering till patienter med svår leverfunktionsnedsättning är systemisk clearance markant reducerad med förlängd halveringstid (15-32 timmar) och en oral biotillgänglighet som närmar sig 100 % till följd av reducerad presystemisk metabolism. Farmakokinetiken för ondansetron efter administrering som ett suppositorium har inte utvärderats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga ytterligare data av relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Pregelatiniserad majsstärkelse

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos

Hydroxypropylcellulosa

Propylenglykol

Sorbitanoleat

Sorbinsyra

Vanillin

Titandioxid (E171)
Kinolingult (E104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/Aluminium) i kartong
4 mg: 6, 9, 10, 15, 30, 50 och 100 tabletter
8 mg: 6, 9, 10, 15, 30, 50 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2 - 18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 22862
8 mg: 22863

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2006-02-03
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-10-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-07-08