

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron STADA 4 mg munsönderfallande tabletter
Ondansetron STADA 8 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

4 mg munsönderfallande tabletter

En munsönderfallande tablett innehåller 4 mg ondansetron.

8 mg munsönderfallande tabletter

En munsönderfallande tablett innehåller 8 mg ondansetron.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 4 mg munsönderfallande tablett innehåller 3 mg aspartam (E951).

Varje 8 mg munsönderfallande tablett innehåller 6 mg aspartam (E951).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett.

4 mg munsönderfallande tabletter

Runda, vita till benvita, platta tabletter med fasad kant, slät på båda sidor, med en diameter på 8 mm ± 0,3 mm.

8 mg munsönderfallande tabletter

Runda, vita till benvita, platta tabletter med fasad kant, slät på ena sidan och märkt med "8" på motsatt sida, med en diameter på 11 mm ± 0,3 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

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

Pediatrisk population

Ondansetron Stada är indicerat för behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi hos barn ≥6 månader.

Inga studier har utförts avseende användning av oralt administrerat ondansetron för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar 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 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: 8 mg 1–2 timmar före behandling, följt av 8 mg 12 timmar senare.

Som profylax mot fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör oral behandling med ondansetron 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 får högemetogen kemoterapi, t ex hög dos cisplatin, kan ondansetron ges intravenöst.

Vid högemetogen kemoterapi kan en oral engångsdos på upp till maximalt 24 mg ondansetron ges oralt tillsammans med 12 mg dexametason 1 till 2 timmar före kemoterapi.

Som profylax mot fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör oral 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

Illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi hos barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar: Dosen för behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi beräknas utifrån kroppsytans area eller kroppsvikt – se nedan. Dosering som är baserad på kroppsvikt resulterar i högre doser jämfört med de doser som baseras på kroppsytan – se avsnitt 4.4 och 5.1.

Det finns inga tillgängliga data från kontrollerade kliniska studier avseende profylaxbehandling med ondansetron av fördröjt eller ihållande illamående och kräkningar. Det finns inga tillgängliga data från kontrollerade kliniska studier avseende användning av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar som orsakas av strålbehandling hos barn.

Dosering baserad på kroppsytan:

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en enstaka intravenös dos på 5 mg/m². Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

Oral dosering kan inledas 12 timmar senare och kan pågå i upp till 5 dagar. Se Tabell 1 nedan.

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

Tabell 1: Dosering baserad på kroppsytan vid illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi – barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar

Kroppsytan	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
<0,6 m ²	5 mg/m ² intravenöst plus 2 mg sirap efter 12 timmar	2 mg sirap var 12:e timme
$\geq 0,6$ m ²	5 mg/m ² intravenöst plus 4 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	4 mg sirap eller munsönderfallande tablett var 12:e timme

> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. eller 8 mg i.v. plus 8 mg sirap eller munsönderfallande tablett efter 12 timmar	8 mg sirap eller munsönderfallande tablett var 12:e timme
----------------------	--	--

^a. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

Dosering baserad på kroppsvikt:

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

Ondansetron ska ges omedelbart före kemoterapi som en intravenös dos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg. Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar.

Se tabell 2 nedan.

Tabell 2: Dosering baserad på vikt vid illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi - barn ≥ 6 månader och ungdomar

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

^a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

Äldre

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

Se även "Särskilda populationer".

Postoperativt illamående och kräkningar

Vuxna

Prevention av postoperativt illamående och kräkningar

I förebyggande syfte mot postoperativt illamående och kräkningar kan ondansetron ges oralt eller som intravenös injektion.

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.

Pediatrik population:

Postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥1 månad och ungdomar

Oral formulering

Inga studier har utförts avseende användning av oralt administrerat ondansetron som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar. Långsam intravenös injektion rekommenderas för detta ändamål.

Äldre

Det finns begränsad erfarenhet av användning av ondansetron för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos äldre. Dock tolereras ondansetron väl av patienter över 65 år som behandlas med kemoterapi.

Se även "Särskilda populationer".

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion:

Ingen justering av daglig dos, doseringsfrekvens eller administreringsväg krävs.

Nedsatt leverfunktion:

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

Långsam spartein/debrisokin-metabolism

Eliminationshalveringstiden för ondansetron förändras inte hos patienter som klassats som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen kommer upprepad dosering resultera i samma nivåer av läkemedelsexponering som för övriga grupper. Ingen justering av daglig dos eller doseringsfrekvens krävs.

Administreringssätt

För oral användning.

Placera tablett på tungan och sug på den, tills den är fullständigt upplöst. Tugga inte.

Svälj den resterande suspensionen med saliv.

Det finns andra beredningsformer av ondansetron på marknaden (t.ex. injektionsvätska, filmdragerad tablett, sirap och suppositorium). Administreringssätt såväl som doserna är flexibla.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen, mot andra selektiva 5-HT₃-receptorantagonister (t.ex. granisetron, dolasetron) 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 visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-antagonister. Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma detta som ett förstadium till överkänslighetsreaktioner.

Eftersom ondansetron är känt för att öka tiden för passage genom tjocktarmen, bör patienter med symtom på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering.

Mycket sällan och framför allt vid intravenös behandling med ondansetron, har övergående EKG-förändringar, inklusive förlängning av QT-intervall rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med arytmier eller överledningsrubbningar, patienter som behandlas med antiarytmika eller betablockerare och patienter med signifikanta elektrolytstörningar.

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 (inkluderar ändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära abnormaliteter) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)) (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad rekommenderas lämplig observation av patienten.

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

Pediatrik 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 dos på 5 mg/m² ges följt av en oral 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).

Hjälpämnen

Aspartam: Det saknas prekliniska och kliniska data för användning av aspartam till spädbarn som är yngre än 12 veckor.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga belägg för att ondansetron inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel som ofta ges samtidigt. Särskilda studier har visat att det inte finns några farmakokinetiska interaktioner när ondansetron ges samtidigt med alkohol, temazepan, furosemid, alfentanil, propofol och tiopental.

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

Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI): Efter marknadsgodkännande har det förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonin syndrom (inklusive 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: Baserat på rapporter om allvarlig hypotoni och medvetlöshet då ondansetron administrerades med apomorfinhydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin: Hos patienter som behandlas med potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oralt clearance av ondansetron fyrfaldigt och blodkoncentrationen av ondansetron minskade. Dosjustering av ondansetron är förmodligen nödvändigt.

Tramadol: Data från mindre studier indikerar att ondansetron kan reducera den analgetiska effekten hos tramadol.

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 tillsammans med QT-förlängande läkemedel kan resultera i ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

Baserat på erfarenhet från epidemiologiska studier i människa 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. Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter.

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Studier har visat att ondansetron passerar över i modersmjölken hos digivande djur. Därför rekommenderas att mödrar som behandlas med ondansetron munsönderfallande tabletter 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

Ondansetron har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. I psykomotoriska studier påverkar inte ondansetron munsönderfallande tabletter 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 den aktiva substansen ondansetron.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna listas nedan efter organsystem och frekvens. 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 ($< 1/10\,000$) inkluderande enstaka rapporter.

Frekvenserna mycket vanliga, vanliga, mindre vanliga grundar sig på biverkningar i kliniska prövningar. Incidenser från placebogrupper har beaktats. Frekvenserna sällsynta och mycket sällsynta 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: Huvudvärk.

Mindre vanliga: Krampanfall, rörlighetsstörningar inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoniska reaktioner, okulogyra kriser och dyskinesi har observerats utan definitiva tecken på bestående men.

Sällsynta: Yrsel under intravenös administrering, som i de flesta fall uteblir eller upphör om infusionsperioden förlängs.

Ögon

Sällsynta: Övergående synstörningar (t.ex. dimsyn) under intravenös administrering.

Mycket sällsynta: Övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös administrering. I majoriteten av dessa fall hade synen kommit tillbaka inom 20 minuter. De flesta patienter hade fått kemoterapeutika som inkluderade cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

Hjärtat

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

Sällsynta: Övergående EKG-förändringar, inklusive förlängning av QT-intervall har rapporterats (inklusive Torsade de Pointes).

Ingen känd frekvens: Myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: Värmekänsla och flush.

Mindre vanliga: Hypotoni.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hicka.

Magtarmkanalen

Vanliga: Förstoppning.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Asymptomatiska förhöjningar i leverfunktionstester.

Detta observerades vanligen 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 via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symptom och tecken

Det finns endast begränsad erfarenhet av överdosering med ondansetron, dock har ett begränsat antal patienter fått överdos. Tecken på överdosering som rapporterats är synrubbingar, svår förstoppning, hypotoni och en vasovagal episod med övergående AV-block av andra graden.

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

Behandling

I samtliga fall löste sig händelserna helt. Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron, därför ska adekvat symptomatisk och understödande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering.

Ytterligare behandling bör ske efter kliniskt behov eller som rekommenderat av giftinformationscentralen. Användning av ipecacuana för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte, eftersom ondansetrons antiemetiska effekt gör att sannolikheten att patienten svarar på behandlingen är liten.

Pediatrik population

Pediatrika 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, serotonin (5-HT₃) antagonister, ATC-kod: A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent, mycket selektiv 5-HT₃-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-HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktivering av vagala afferenter kan också orsaka utsöndring av 5-HT i area postrema, på botten av den fjärde ventrikeln, och detta kan också 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-HT₃-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.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin.

Ondansetrons roll vid opiatinducerad emes är ännu ej fastställd.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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.

Pediatrik population:

Illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi

Effekten av ondansetron vid kontrollerande av emes och illamående som orsakas av kemoterapi har studerats i randomiserade dubbelblinda studier av 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år. Under de dagarna kemoterapi gavs fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst + efter 8-12 timmar ondansetron 4 mg peroralt eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + efter 8-12 timmar placebo peroralt. Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig kontroll av emes var under kemoterapi 49 % (5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) respektive 41 % (0,45 mg/kg intravenöst + placebo). Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i tre dagar.

I en randomiserad dubbelblind placebostudie av 438 patienter i åldern 1-17 år påvisades en fullständig kontroll av emes på

- 73 % av patienterna när ondansetron administrerades intravenöst med en dos på 5 mg/m² tillsammans med 2-4 mg dexametason peroralt och hos
- 71 % av patienterna där ondansetron administrerades som sirap på en dos av 8 mg + 2-4 mg dexametason peroralt.

Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger per dag i 2 dagar. Det var ingen skillnad i incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i åldern 6-48 månader undersöktes i en open-label, icke-komparativ, singel-arm studie. Alla barn fick tre 0,15 mg/kg doser av ondansetron intravenöst, administrerat 30 minuter före start av kemoterapi och sedan vid 4 och 8 timmar efter första dosen. Fullständig kontroll av emes förekom hos 56 % av patienterna.

En annan oblandad, icke-operativ, singel-arm studie studerade effekten av en intravenös dos på 0,15 mg/kg ondansetron och efterföljande två doser av ondansetron på 4 mg för barn i åldern ≤12 år och 8 mg för barn i åldern ≥12 år (total antal barn n=28). Fullständig kontroll av emes uppnåddes hos 42 % av patienterna.

Prevention av postoperativt illamående och kräkningar

Effekten av en singeldos ondansetron i förebyggande syfte mot postoperativt illamående och kräkningar har studerats i en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie på 670 barn i åldern 1-24 månader (≥44 veckor efter befruktning, vikt ≥3 kg). Till patienter som var planerade att undergå effektiv operation under allmän anestesi och som även hade en ASA status ≤III, gavs en singeldos av ondansetron på 0,1 mg/kg inom fem minuter efter det att anestesi hade administrerats. Andelen patienter som upplevde åtminstone en kräkningsepisod under den 24 timmar långa uppföljningsperioden, var högre hos de patienter som fick placebo än hos de som fick ondansetron (28 % mot 11 %, p <0,0001).

Fyra randomiserade, 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 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

Medelvärden för farmakokinetiska parametrar:

	8 mg oralt	8 mg i.v.
Tid till maximal plasmakoncentration (t_{max}):	1,6 timmar	0,12 timmar
Elimineringshalveringstid ($t_{1/2}$):	cirka 3 timmar	cirka 3 timmar
	(i äldre patienter upp till 5 timmar)	

Absorption

Genomsnittliga biotillgängligheten hos friska försökspersoner, efter administrering av en dos om 8 mg tablett, är ungefär 55 till 60 %. Maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 1,6 timmar efter en oral dos.

Det finns ingen direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt.

Distribution

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

Metabolism

Ondansetron metaboliseras via flera hepatiske cytokrom P450 isozymer - CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Frånvaron av enzymet CYP2D6 (debrisokinpolymorfism) har ingen effekt på ondansetrons farmakokinetiska egenskaper. De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron är oförändrade vid upprepad dosering.

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Barn och ungdom (från 1 månad till 17 år)

Hos pediatrika patienter i åldern 1-4 månader (n=19) som genomgår kirurgi, var vikt-normaliserad clearance ca 30 % lägre än hos patienter i åldern 5-24 månader (n=22) jämfört med patienter i åldern 3-12 år. Hos patienter i åldern 1-4 månader var den genomsnittliga halveringstiden 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldern 5-24 månader och 3-12 år. Skillnaden i farmakokinetiska parametrarna hos patienter i åldern 1-4 månader kan delvis förklaras av en högre procentuell skillnad i den totala vattenmängden i kroppen hos nyfödda barn och spädbarn, samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga substanser så som ondansetron.

Hos patienter i åldern 3-12 år som genomgår elektiv kirurgi med allmän anestesi, reducerades de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron jämfört med värdena för vuxna patienter. De båda parametrarna ökade linjärt med vikt, och vid 12 års ålder närmade sig värdena dem som ses hos ungdomar. Dock är de vikt-normaliserade värdena för clearance och distributionsvolym lika mellan de olika åldersgrupperna. Dosering baserad på kroppsvikt kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektivt för normalisering av 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. Det är svårt att dra slutsatsen om barn i åldern 1 till 4 månader genomgick en ytterligare minskning av åldersrelaterat clearance eller om orsaken helt enkelt beror på medfödd variation, beroende på det låga antalet patienter som studerats i denna åldersgrupp.

Eftersom patienter yngre än 6 månader bara kommer att få en engångsdos, är en minskad clearance vid postoperativt illamående och kräkningar troligen inte kliniskt relevant.

Äldre

Tidigare fas I studier på friska, frivilliga äldre visade en smärre åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron till cirka 5 timmar. Emellertid resulterade bred interindividuell variabilitet i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (<65 år) och äldre (≥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 hos patienter ≥75 år jämfört med unga vuxna. Specifik doseringsinformation tillhandahålls för äldre patienter över 65 respektive 75 års ålder för intravenös tillförsel (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter svår leverfunktionsnedsättning är systemisk clearance markant reducerat med förlängd eliminationshalveringstid (15–32 timmar) och en oral biotillgänglighet var närmare 100 % till följd av minskad presystemisk metabolism.

För doser över 8 mg ökar den systemiska exponeringen för ondansetron mer än proportionellt mot dosen, vilket kan tyda på en minskning i förstapassage-metabolism vid högre orala doser. Biotillgängligheten efter en oral dos är något förhöjd i samband med födointag men opåverkad av antacida.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visade inga särskilda risker för människor baserat på gängse studier av toxicitet, gentoxicitet och karcinogen potential vid upprepad dosering.

Studier av reproduktionstoxikologi

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

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

I toxicitetsstudier på pre-och postnatal utveckling, fick gravida råttor orala ondansetron doser upp till 15 mg/kg/dag från dag 17 av graviditeten fram till födseln på dag 21. Med undantag av en liten minskning i moderns kroppsvikt, var inga toxiska effekter av ondansetron på de gravida råttorna eller på pre- och postnatal utveckling av deras avkommor, inklusive reproduktionsbeteende hos den tillhörande F1- generationen. Doseringar på 15 mg/kg/dag hos råttor motsvarade ungefär 6 gånger den maximala rekommenderade humana orala dosen på 24 mg/dag, baserat på kroppsytan.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölken hos råttor med en mjölk/plasma-kvot på 5,2:1.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)

Kiseldioxid, kolloidal vattenfri

Butylerad metakrylatsampolymer, basisk

Mannitol granulat (E421)

Krospovidon (typ A)

Aspartam (E 951)

Jordgubbssmakämne (naturidentiska aromer, naturliga aromkomplex, majs maltodextrin och propylenglykol (E1520))

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ondansetron Stada 4 mg, 8 mg munsönderfallande tabletter är förpackade i aluminium-aluminium blisterförpackningar i ytterkartong.

Ondansetron Stada 4 mg munsönderfallande tabletter

Förpackningsstorlek för blister: 2, 4, 6, 10 eller 30 munsönderfallande tabletter.

Förpackningsstorlek för endosblister: 2x1, 4x1, 6x1, 10x1 eller 30x1 munsönderfallande tabletter.

Ondansetron Stada 8 mg munsönderfallande tabletter

Förpackningsstorlek för blister: 2, 4, 6, 10 eller 30 munsönderfallande tabletter.

Förpackningsstorlek för endosblister: 2x1, 4x1, 6x1, 10x1 eller 30x1 munsönderfallande tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 64515

8 mg: 64516

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-07-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-07-16