PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Teva 4 mg filmdragerad tablett
Ondansetron Teva 8 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 4 mg respektive 8 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 88,8 respektive 177,6 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

4 mg: Gul, avlång, filmdragerad tablett, märkt ”4” på ena sidan och slät på den andra.
8 mg: Gul, avlång, filmdragerad tablett, märkt ”8” på ena sidan och skåra på den andra.
Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:
Behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi och strålbehandling.
Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Barn:
Behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi (CINV) hos barn över 6 månaders ålder.
Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV) hos barn över 1 månads ålder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi och strålbehandling (CINV och RINV)

Vuxna
Den emetogena effekten av cancerbehandling varierar beroende på dosering och kombinationer av kemoterapeutika och strålbehandling. Administreringssätt och val av dosregim ska baseras på svårighetsgraden av den emetogena effekten.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling
Till patienter som behandlas med emetogen kemoterapi eller strålbehandling kan ondansetron administreras peroralt eller intravenöst.

I de flesta fall administreras 8 mg ondansetron som långsam intravenös injektion alternativt som intravenös infusion under 15 minuter omedelbart före behandlingen. Därefter ges 8 mg peroralt var tolfte timme.

Den rekommenderade perorala dosen är 8 mg 1-2 timmar före behandling följt av 8 mg 12 timmar senare.

För att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör peroral administrering av ondansetron fortsätta upp till 5 dagar efter genomförd behandling.

Den rekommenderade perorala dosen är 8 mg två gånger dagligen.

Högemetogen kemoterapi, dvs. höga doser cisplatin
Vid behandling med högemetogen kemoterapi, t ex höga doser cisplatin, kan ondansetron administreras intravenöst.

Den rekommenderade perorala dosen är 24 mg som tas tillsammans med 12 mg dexametason, 1-2 timmar före behandling.

För att förebygga fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör peroral administrering av ondansetron fortsätta upp till 5 dagar efter genomförd behandling.

Den rekommenderade perorala dosen är 8 mg två gånger dagligen.

Pediatrisk population

Kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar (CINV) hos barn över 6 månader och ungdomar
Dosen vid kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar kan beräknas utifrån kroppsytan (BSA) eller vikt - se nedan. I kliniska studier med pediatrisk population gavs ondansetron som intravenös infusion spädd i 25 till 50 ml salin eller annan likvärdig infusionsvätska (se bruksanvisning) under minst 15 minuter. Viktbaserad dosering innebär högre totala dagliga doser jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4).

Ondansetron för injektion ska spädas i 5 % glukos eller 0,9 % natriumkloridlösning eller annan likvärdig infusionsvätska (se bruksanvisning) och ges intravenöst under minst 15 minuter.

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier om användning av ondansetron för prevention av fördröjt eller ihållande kemoterapi-inducerat 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 kemoterapi som en intravenös engångsdos om 5 mg/m^2. Den intravenösa dosen får ej överskrida 8 mg.
Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan fortgå i upp till 5 dagar (se Tabell 1 nedan). Den totala dygnsdosen får ej överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 1: BSA-baserad dosering för kemoterapi – Barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar.

BSA	Dag 1[a,b]	Dag 2-6[b]
< 0.6 m^2	5 mg/m^2 i.v. 2 mg sirap efter 12 timmar	2 mg sirap var 12e timme
≥ 0.6 m^2	5 mg/m^2 i.v. 4 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	4 mg sirap eller tablett var 12e timme

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

[a] den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.
[b] Den totala dygnsdosen får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Dosering efter kroppsvikt
Viktbaserad dosering innebär högre total dygnsdos jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4)
Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos om 0,15 mg/kg. Den intravenösa dosen får ej överskrida 8 mg.
Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4-timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.
Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan fortgå upp till 5 dagar (se Tabell 2 nedan).

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 med 4-timmars intervall	2 mg sirap var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser om 0,15 mg/kg med 4-timmars intervall	4 mg sirap eller tablett var 12:e timme

[a] Den intravenösa dosen får ej överskrida 8 mg.
[b] Den totala dygnsdosen får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Äldre
CINV och RINV
Ondansetron tolereras väl av patienter över 65 år. Ingen justering av doser, dosintervall eller administreringssätt är nödvändig. Se Särskilda patientgrupper nedan.

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Prevention av postoperativt illamående och kräkningar (PONV):

Vuxna
Ondansetron kan administreras peroralt eller som intravenös injektion.
Vid insättning av anestesi kan en dos om 4 mg ondansetron administreras som långsam intravenös injektion.

För prevention av PONV är den rekommenderade perorala dosen 16 mg administrerad en timme före anestesi. Alternativt, 8 mg en timme före anestesi följt av ytterligare två doser om 8 mg med 8 timmars mellanrum.

Behandling av konstaterat postoperativt illamående och kräkningar (PONV)
För behandling av konstaterat postoperativt illamående och kräkningar (PONV), rekommenderas administrering genom injektion.

Pediatrisk population

Post-operativt illamående och kräkningar (PONV) hos barn i åldern ≥ 1 månad och ungdomar
Inga studier har utförts på användande av oralt administrerat ondansetron för att förebygga eller behandla post-operativt illamående och kräkningar. Långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) rekommenderas för detta ändamål.

Det finns inga uppgifter om användning av ondansetron för behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn under 2 års ålder.

Äldre
Det finns endast begränsad erfarenhet av användning av ondansetron för prevention och behandling av postoperativt illamående eller kräkningar (PONV) hos äldre. Dock tolereras ondansetron väl hos patienter > 65 år vid kemoterapi. Se Särskilda patientgrupper nedan.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Ingen justering av doser, dosintervall eller administreringssätt är nödvändig.

Nedsatt leverfunktion
Clearance för ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden förlängs signifikant hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Den totala dygnsdosen bör ej överstiga 8 mg hos dessa patienter.

Patienter med nedsatt spartein/debrisoquin-metabolism
Eliminationshalveringstiden för ondansetron påverkas ej hos patienter som klassats som långsamma metaboliserare av spartein och debrisoquin. Upprepad dosering ger därför inte högre läkemedelsexponering hos denna grupp än hos populationen i övrigt. Ingen justering av dygnsdos eller dosintervall är nödvändig.

Administreringssätt
För oralt bruk.

4.3 Kontraindikationer

Samtidig användning av apomorfin (se avsnitt 4.5).

Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra selektiva 5-HT_3-receptorantagonister (t ex granisetron, dolasetron) eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som har visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT_3-receptorantagonister. Respiratoriska händelser bör behandlas symtomatiskt, och de bör särskilt uppmärksammas av kliniker eftersom de kan föregå överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. Efter marknadsintroduktion har fall av Torsade de Pointes rapporterats hos patienter som använder ondansetron. Ondansetron ska undvikas till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron ska ges med försiktighet till patienter som har eller kan få förlängt QT, däribland patienter med rubbad elektrolytbalans, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som kan orsaka QT-förlängning eller rubbad elektrolytbalans.

Hypokalemi och hypomagnesemi ska åtgärdas innan ondansetronbehandlingen påbörjas.

Efter marknadsintroduktion har det förekommit rapporter som beskriver patienter med serotoninsyndrom (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.

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

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

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Pediatrisk population
Barn som behandlas med ondansetron tillsammans med hepatotoxiska läkemedel bör övervakas noga för kontroll av nedsatt leverfunktion.

Kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar (CINV)
Vid beräkning av dosen baserat på mg/kg och administrering av tre doser med 4 timmars intervall, kommer den totala dagliga dosen vara högre än om den ges som en engångsdos på 5 mg/m^2 följt av en peroral dos. Den jämförbara effekten av dessa två olika dosregimer har inte undersökts vid kliniska prövningar. En kors-studie indikerar vid jämförelse likvärdig effekt för bägge dosregimer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 enzymer: CYP 3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Inhibition eller reducerad aktivitet av ett enzym (t ex genetiskt betingad CYP2D6 brist) kan normalt kompenseras av andra enzym och bör resultera i liten eller obetydlig förändring av total clearance för ondansetron eller dosbehov.

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).

Efter marknadsgodkännande har det förekommit rapporter som beskriver patienter med serotoninsyndrom (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).

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Säkerheten vid behandling av gravida kvinnor med ondansetron har inte fastställts. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal- eller fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel. Djurstudier förutsäger emellertid inte alltid effekterna på människa och användning av ondansetron under graviditet rekommenderas därför inte.

Amning
Studier har visat att ondansetron passerar över i modersmjölken hos digivande djur. Därför rekommenderas att mödrar som behandlas med ondansetron inte ska amma.

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 är klassificerade under rubriker som anger frekvens enligt följande indelning: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1000, <1/100) sällsynta (≥1/10 000, <1/1000) och mycket sällsynta (< 1/10 000, inkluderande enstaka rapporter), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar. Incidensen för placebo har tagits i beaktande. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapportering efter marknadsföring.

Följande frekvenser är beräknade på rekommenderade standarddoser av ondansetron.
Biverkningsprofilen för barn och ungdomar är jämförbar med den hos vuxna.

Immunsystemet

Sällsynta:	omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi. Anafylaxi kan vara fatalt.

Överkänslighetsreaktioner har även observerats hos patienter som reagerat på andra selektiva 5-HT_3-antagonister.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:	huvudvärk
Mindre vanliga:	krampanfall, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi)[1].
Sällsynta:	yrsel vid snabb intravenös administrering.

Ögon
Sällsynta: övergående visuella förändringar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid intravenös administrering.
Mycket sällsynta: övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös administrering[2].

Hjärtat
Mindre vanliga: bröstsmärta (med eller utan ST- sänkning), hjärtarytmier, bradykardi.
Sällsynta: QTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes).

Blodkärl
Vanliga: värmekänsla och hudrodnad.
Mindre vanliga: hypotension.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum
Mindre vanliga: hicka.

Magtarmkanalen
Vanliga: förstoppning.

Lever och gallvägar
Mindre vanliga: asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden[3].

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället
Vanliga: lokala reaktioner på injektionsstället vid intravenös administrering.

[1] Har observerats utan definitiva tecken på bestående kliniska följdtillstånd.
[2] I de flesta fall där det rapporterades blindhet, gick det över på 20 minuter. De flesta av patienterna hade fått cytostatika, inklusive cisplatin. Några av fallen av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.
[3] Detta har huvudsakligen observerats hos patienter som fått kemoterapibehandling med cisplatin.

Pediatrisk population
Biverkningsprofilen hos barn och ungdomar var jämförbar med den som sågs hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symptom
Endast begränsad erfarenhet finns om 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 synstörningar, kraftig 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 skall lämplig symtomatisk 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.

Pediatrisk population
Pediatriska fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats efter oavsiktlig peroral överdosering av ondansentron (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-HT_3) receptorantagonister.
ATC-kod A04A A01

Farmakodynamisk effekt
Ondansetron är en potent och selektiv 5-HT_3-receptorantagonist. Den specifika antiemetiska verkningsmekanismen 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-HT_3-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-HT_3-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.

I en farmako-psykologisk studie på friska frivilliga sågs ingen sedativ effekt av ondansetron.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin.

Ondansetrons roll vid opioidinducerad emesis är inte klarlagd.

Pediatrisk population
Kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar
Effekten av ondansetron vid kontroll av kräkningar och illamående vid kemoterapi i samband med cancer bedömdes i en randomiserad dubbelblind studie med 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år (S3AB3006). Under dagarna med kemoterapi gavs patienterna antingen 5 mg/m^2 ondansetron intravenöst + 4 mg ondansetron peroralt efter 8-12 timmar eller 0,45 mg/kg ondansetron intravenöst + placebo peroralt efter 8-12 timmar. Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Total kontroll över kräkningarna på den värsta dagen vid kemoterapi var 49 % (5 mg/m^2 intravenöst + 4 mg ondansetron peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt). Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron 2 gånger dagligen i 3 dagar.
En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie (S3AB4003) med 438 patienter i åldrarna 1 till 17 år påvisade total kontroll över kräkningarna på den värsta dagen vid kemoterapi hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron administrerades intravenöst med en dos på 5 mg/m^2 i.v. tillsammans med 2-4 mg dexametason peroralt
- 71 % av patienterna när ondansetron administrerades som sirap med en dos på 8 mg + 2-4 mg dexametason peroralt under dagarna med kemoterapi.

Efter kemoterapin fick båda grupperna 4 mg ondansetron sirap 2 gånger dagligen i 2 dagar.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader undersöktes i en öppen, icke jämförande, enarmad studie (S3A40320). Alla barnen fick tre doser ondansetron på 0,15 mg/kg intravenöst, som administrerades 30 minuter innan kemoterapin påbörjades och sedan vid fyra och

åtta timmar efter den första dosen. Total kontroll över kräkningarna uppnåddes hos 56 % av patienterna.

En annan öppen, icke-operativ, enarmad studie (S3A239) undersökte effekten av en intravenös dos på 0,15 mg/kg ondansetron följd av två doser ondansetron på 4 mg oralt till barn som var 12 år och 8 mg till barn i åldern ≥ 12 år (totalt antal barn n = 28). Total kontroll över kräkningarna uppnåddes hos 42 % av patienterna.

Förebyggande av post-operativt illamående och kräkningar
Effekten av en engångsdos ondansetron för att förebygga post-operativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 670 barn i åldrarna 1 till 24 månader (ålder efter konception ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Utvalda försökspersoner planerades in för att genomgå elektiv operation under generell anestesi och gade en ASA-status på ≤ III. En engångsdos av ondansetron på 0,1 mg/kg administrerades inom fem minuter efter insättning av anestesi. Andelen patienter som upplevde minst en kräkning under en 24-timmars bedömningsperiod (ITT) var större för patienter med placebo än de som gavs ondansetron (28 % mot 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 insättning av anestesi. 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 mag-tarmkanalen och genomgår första passage-metabolism (biotillgänglighet ca 60 %). Maximal plasmakoncentration på ca 30 ng/ml uppnås ca 1,5 timmar efter administrering av en dos om 8 mg. Vid doser över 8 mg ökar den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen. Detta kan återspegla viss reduktion av första passage-metabolismen vid högre perorala doser. Biotillgängligheten efter peroral administrering ökar något vid samtidigt intag av föda men påverkas inte av antacida. Studier med äldre friska frivilliga har visat en lätt, men kliniskt insignifikant, åldersrelaterad ökning av både oral biotillgänglighet (65 %) och halveringstid (5 tim) av ondansetron.

Distribution
När det gäller disposition av ondansetron har könsskillnader påvisats, med högre absorptionsgrad och –hastighet hos kvinnor efter en peroral dos samt minskat systemiskt clearance och distributionsvolym (viktjusterad).

Dispositionen för ondansetron efter peroral, intramuskulär och intravenös 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.

Plasmaproteinbindningen är 70-76 %. En direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte kunnat påvisas.

Eliminering
Ondansetron elimineras främst genom hepatisk metabolism via ett flertal enzymsystem. 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

Barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år)
Hos pedriatiska patienter i åldern 1 till 4 månader (n=19) som genomgått kirurgi, var viktnormaliserat clearance ca 30 % lägre än hos patienter i åldern 5 till 24 månader (n=22) men jämförbart med patienterna i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden för patientgruppen i 1 till 4 månader rapporterades vara ca 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienterna i åldersintervallen 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar för patientgruppen 1 till 4 månader kan delvis förklaras av att nyfödda och spädbarn har en högre andel vatten i kroppen samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron.
Hos pediatriska 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 pediatriska patienter.
I en studie på 21 pediatriska patienter i åldrarna 3-12 år som undergick elektiv kirurgi under allmännarkos sågs åldersrelaterade skillnader i de absoluta värdena för clearance och distributionsvolym efter intravenös administrering av en engångsdos ondansetron om 2 mg (3-7 år) eller 4 mg (8-12 år). Clearance var ca 300 ml/min vid 12 års ålder jämfört med 100 ml/min vid 3 års ålder. Distributionsvolymen var ca 75 liter vid 12 år jämfört med 17 liter vid 3 års ålder. Viktbaserad dosering (0,1 mg/kg upp till max 4 mg) kompenserar för dessa skillnader och normaliserar den systemiska exponeringen hos pediatriska 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.

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) är både systemisk clearance och distributionsvolym reducerade efter intravenös administrering av ondansetron, vilket resulterar i en liten men kliniskt insignifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 h). En studie på

patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion som krävde regelbunden hemodialys (undersökta mellan dialystillfällena) visade att ondansetrons farmakokinetik i stort sett var oförändrad efter intravenös administrering.

Äldre
Studier på äldre friska frivilliga med peroral administrering har visat en liten åldersberoende ökning av biotillgänglighet (65 %) och halveringstid (5 timmar).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akuttoxicitet:

Akuttoxicitet utvärderades upp till maximala icke-letala doser på råtta (100 mg/kg kroppsvikt oralt, 15 mg/kg kroppsvikt intravenöst) och på möss (10 mg/kg kroppsvikt oralt, 1 mg/kg kroppsvikt intravenöst). Vid högre doser observerades nedsatt centralnervös funktion, identifierad som onormalt beteende. Denna effekt var dosbegränsande.

Toxicitet vid upprepad dosering:

Oral administrering:
Studier utfördes på råtta (upp till 18 månader) och på hund (upp till 12 månader). Endast vid högre doser noterades beteendestörningar. Hos råtta observerades övergående ökning av alanin-aminotransferasnivåer utan tecken på levertoxicitet. Bindning till melanin- och specifik elastin-innehållande vävnad observerades men hade ingen toxikologisk signifikans.

Intravenös administrering:
Studier utfördes på råtta och hund. Liksom vid oral administrering, detekterades övergående beteendestörningar. Vid höga doser, betydligt högre än humanterapeutiska doser, observerades tremor (råtta: 12 mg/kg kroppsvikt; hund: 6,75 mg/kg kroppsvikt). Hos råtta observerades en lätt övergående ökning av alanin-aminotransferas. Hos hund sågs lokal irritation vid injektionsstället, vilket var dosberoende och endast uppstod vid den höga koncentrationen på 6,75 mg/ml. Vid koncentrationer motsvarande de vid humanbehandling, sågs ingen irritation hos hund.

Reproduktionstoxicitet:
Studier utfördes på råtta och kanin med oral och intravenös administrering. Inga tecken på teratogen effekt observerades. Ondansetron passerar placenta hos råtta och kanin.
Inga oönskade effekter på fertilitet och postnatal utveckling observerades. Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölk hos råtta, mjölk/plasma-ratio var 5,2.

Mutagenicitet:
Omfattande mutagenicitetstester har utförts med ondansetron utan att någon mutagen potential har upptäckts.

Karcinogenicitet:
Studier utfördes under hela livscykeln på råtta (maxdos 10 mg/kg kroppsvikt) och möss (maxdos 30 mg/kg kroppsvikt) utan indikation på ökad tumörincidens.

Ytterligare studier:
Ondansetron i mikromolära koncentrationer blockerade klonade hERG kaliumkanaler i humanhjärta. Klinisk relevans är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat – typ A
Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad majsstärkelse
Magnesiumstearat

Dragering:
Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol 400
Makrogol 6000
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 mg: 3 år
8 mg: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparent och vitt, ogenomskinligt PVD/PVdC aluminiumblister.

4 mg: Blisterförpackningar innehållande 2, 4, 5, 6, 10, 15, 30, 50, 100 och 500 tabletter.
Sjukhusförpackningar med 10x1 och 50x1 filmdragerade tabletter.

8 mg: Blisterförpackningar innehållande 2, 4, 5, 6, 9, 10, 15, 18, 30, 50, 100 och 500 tabletter.
Sjukhusförpackningar med 10x1 och 50x1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070

251 10 Helsingborg

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 21745
8 mg: 21746

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2005-07-01
Datum för den senaste förnyelsen: 2009-06-09

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2017-03-02