

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 hjälpämnena, 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

- Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi och strålbehandling.
- Profylax av postoperativt illamående och kräkningar.

Barn och ungdomar

- Behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi hos barn och ungdomar i åldern 6 månader till 17 år.
- Inga studier har gjorts på användande av oralt administrerat ondansetron för att förebygga och behandla post-operativt illamående och kräkningar hos barn; intravenös (i.v.) injektion kan rekommenderas för detta ändamål.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi och strålbehandling

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

Vuxna

Den rekommenderade perorala dosen är 8 mg administrerad 1-2 timmar före kemoterapi eller strålbehandling, följt av 8 mg var 12:e timma i maximalt 5 dagar.

Vid behandling med högemetogen kemoterapi, t ex höga doser cisplatin, kan en engångsdos på upp till 24 mg ondansetron administreras oralt tillsammans med 12 mg dexametasonnatriumfosfat eller motsvarande, 1 till 2 timmar före kemoterapin.

Efter de första 24 timmarna kan peroral administrering av ondansetron fortsätta upp till 5 dagar efter genomförd behandling.

Den rekommenderade perorala dosen är 8 mg två gånger dagligen.

Pediatrisk population (i åldern 6 månader till 17 år)

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 under minst 15 minuter.

Viktbaserad dosering innebär högre totala dagliga doser jämfört med BSA-baserad dosering.

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.

Dosering baserad på kroppsytan

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos om 5 mg/m². 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-inducerat illamående och kräkningar (i åldern 6 månader till 17 år)

BSA	Dag 1 ^{a,b}	Dag 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. <i>plus</i> 2 mg sirap efter 12 timmar	2 mg sirap var 12e timme
≥ 0,6 m ² till ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. <i>plus</i> 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 <i>plus</i> 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 dosen under 24 timmar får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Dosering efter kroppsvikt

Viktbaserad dosering innebär högre total dygnsdos jämfört med BSA-baserad dosering.

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.

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

Den totala dosen under 24 timmar får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 2: Viktbaserad dosering vid kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar (i åldern 6 månader till 17 år)

Kroppsvikt	Dag 1 ^{a,b}	Dag 2-6 ^b
≤ 10 kg	Upp till 3 doser om 0,15 mg/kg i.v. med 4-timmars intervall	2 mg sirap var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser om 0,15 mg/kg i.v. 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 dosen under 24 timmar får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Äldre

Inga justeringar av oral dos eller dosintervall är nödvändig.

För andra särskilda patientgrupper se Postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

Vuxna

För prevention av PONV kan ondansetron administreras peroralt eller som intravenös injektion.

För prevention av PONV är den rekommenderade perorala dosen 16 mg administrerad en timme före anestesi.

För behandling av konstaterat PONV rekommenderas administrering genom injektion.

Pediatrisk population (i åldern 6 månader till 17 år)

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.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Ingen justering av doser, dosintervall eller administreringssätt är nödvändig.

Patienter med 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

Oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Samtidig användning av apomorfin (se avsnitt 4.5).

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

Får inte användas till barn med en kroppsytta på mindre än 0,6 m² eller med en kroppsvikt upp till 10 kg. För denna patientgrupp finns mer lämpliga doseringsformer med lägre stryka.

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som har visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-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 (se avsnitt 5.1). 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.

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 ska åtgärdas innan ondansetronbehandlingen påbörjas.

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.

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.

Pediatrisk population

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

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, dvs är nästintill natriumfritt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 enzymer: CYP3A4, 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) kan öka risken för arytmier. Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervall och/eller orsakar elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.4).

Apomorfin

På grund av rapporter om kraftig hypotoni och medvetslöshet när ondansetron administrerats samtidigt med apomorfinhydroklorid, är samtidig användning av ondansetron och apomorfin kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

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

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).

Tramadol

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

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

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar.

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

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

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

Ondansetron har ingen eller försumbar effekt 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 ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$) 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.

Immunsystemet

Sällsynta: omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi.

Anafylaxi kan vara fatalt. Överkänslighetsreaktioner har även observerats hos patienter som reagerat på andra selektiva 5-HT₃-antagonister.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk
Mindre vanliga: krampanfall, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoni, akuta spasmodiska oculomotoriska störningar med synavvikelse [oculogyr kris] och dyskinesi)¹ men utan påvisbar långsiktig klinisk följd.
Sällsynta: yrsel, huvudsakligen vid snabb intravenös administrering.

Ögon

Sällsynta: övergående visuella förändringar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid intravenös administrering.
Mycket sällsynta: övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös administrering².

Hjärtat

Mindre vanliga: arytmier, bröstsmärta (med eller utan ST-sänkning), bradykardi.
Sällsynta: QTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes).
Ingen känd frekvens: myokardischemi (se avsnitt 4.4)

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 leverfunktionsvärden³.

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: toxiska hudutslag, inklusive toxisk epidermal nekrolys

¹ Har observerats utan definitiva tecken på bestående kliniska följd tillstånd.

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 och tecken

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.

Vidare behandling bör ske efter kliniskt behov eller enligt rekommendation från Giftinformationscentralen.

Användning av ipecacuana för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas ej, eftersom ondansetrans 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 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) receptorantagonister.
ATC-kod A04AA01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och selektiv 5-HT₃-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-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. Ondansetrans 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.

Klinisk effekt och säkerhet

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

QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QT-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 intervallet (Fridericia QT-korrigerad) jämfört med placebo efter korrigerad 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 intervallet (Fridericia QT-korrigerad), jämfört med placebo efter korrigerad 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 PR- eller QRS intervall, mätt vid elektrokardiogram.

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/m² 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/m² 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. Det var ingen skillnad i incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

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/m² 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. Det var ingen skillnad i incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

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 följt 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.

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 hade en ASA-status på $\leq$ 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 pediatrika patienter – Behandlingssvar under en 24-timmarsperiod.

Studie	Endpoint	Ondansetron %	Placebo %	P-värde
S3A380	Fullständig respons	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	Fullständig respons	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	Fullständig respons	53	17	$\leq 0,001$
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 administrering av en 8 mg tablett var medelvärdet av biotillgänglighet hos friska frivilliga män ca 55 till 60 %. Maximal plasmakoncentration uppnås cirka 1,6 timmar efter en oral dos. Det finns ingen direkt korrelation mellan plasmanivåer och antisemetisk effekt.

Distribution

Plasmaproteinbindningen (in vitro) är 70 till 76 %.

Metabolism

Ondansetron metaboliseras via flera hepatiska cytokrom P450-isoenzymer - CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Brist på CYP2D6-enzymet (debrisokin polymorfism) påverkar inte det farmakokinetiska beteendet hos ondansetron. De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron är oförändrade vid upprepad administrering.

Eliminering

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

Särskilda patientgrupper

Barn och ungdomar (i åldern 1 månad till 17 år)

Hos pediatrika 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 pediatriiska 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 pediatriiska 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 slutsats om ytterligare reduktion i clearance var relaterad till ålder 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 patienter

Tidigare fas I studier på friska, frivilliga äldre visade en åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron till ca 5 timmar. Emellertid resulterade bred interindividuell variabilitet i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 år) och äldre (> 65 år) och i de kliniska studierna på kemoterapiinducerad illamående och kräkningar fanns det inga generella skillnader i säkerhet eller effekt som observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter för att stödja olika dosrekommendationer för äldre patienter.

Baserat på nyare plasmakoncentrations- och exponerings-respons-modellering av ondansetron förutsägs en större effekt på QTcF hos patienter ≥ 75 år jämfört med unga vuxna. För intravenös administrering ges specifik doseringsinformation för patienter över 65 år och för patienter över 75 år (se avsnitt 4.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med måttligt 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.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion reducerades systemisk clearance av ondansetron markant med förlängd halveringstid (15-32 timmar) och peroral biotillgänglighet var närmare 100 % till följd av minskad presystemisk metabolism.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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 kroppsyta.

I studier med råttor och kaniner på embryonal fosterutveckling, fick gravida 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

moderddjur 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 mjölk hos råttor, mjölk/plasma-ratio var 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

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

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

2022-09-20