

 1. november 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ondansetron "Aurobindo", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

 28385

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ondansetron "Aurobindo"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

*Ondansetron "Aurobindo" 4 mg filmovertrukne tabletter:*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 4 mg ondansetron (som ondansetronhydrochlorid­dihydrat).

Hjælpestoffer: Hver tablet indeholder 19,137 mg lactose.

*Ondansetron "Aurobindo" 8 mg filmovertrukne tabletter:*

Hver filmovertrukket tablet indeholder 8 mg ondansetron (som ondansetronhydrochlorid­dihydrat).

Hjælpestoffer: Hver filmovertrukket tablet indeholder 38,274 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter.

*Ondansetron “Aurobindo" 4 mg filmovertrukne tabletter*

Hvide til råhvide, ovale, filmovertrukne tabletter præget med "E" på den ene side og "01" på den anden side.

*Ondansetron “Aurobindo" 8 mg filmovertrukne tabletter*

Gule, ovale, filmovertrukne tabletter præget med "E" på den ene side og "02" på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne:

Ondansetron er indiceret til behandling af kvalme og opkastning, forårsaget af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling, samt til forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning (PONV).

Børn og unge:

Ondansetron er indiceret til behandling af kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi hos børn ≥ 6 måneder, samt til forebyggelse og behandling af PONV hos børn ≥ 1 måned.

Der er ikke udført undersøgelser af oralt administreret ondansetron anvendt til forebyggelse og behandling af PONV til børn i alderen ≥ 1 måned. Administration med IV-injektion anbefales til dette formål.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Oral anvendelse.

***Kvalme og opkastning induceret af kemoterapi og strålebehandling***

*Voksne:*

Kræftbehandlingens emetogene effekt veksler afhængigt af de anvendte doser og kombinationer af kemoterapi og strålebehandling. Ondansetrons indgivelsesmåde og dosis bør være fleksibel – typisk i intervallet 8-32 mg/dag – og vælges, som beskrevet nedenfor.

Valget af dosisregime skal bestemmes af sværhedsgraden af den emetogene udfordring.

Emetogen kemoterapi og strålebehandling

Ondansetron kan administreres enten rektalt, oralt (som filmovertrukket tabletter, tabletter eller oral opløsning), intravenøst eller intramuskulært.

Til de fleste patienter, der er i emetogen kemoterapi eller strålebehandling, skal 8 mg ondansetron først administreres som en langsom intravenøs eller intramuskulær injektion, umiddelbart inden behandling, efterfulgt af 8 mg oralt hver 12. time.

Oral administration: 8 mg 1-2 timer inden behandling, efterfulgt af 8 mg 12 timer senere.

Oral eller rektal ondansetronbehandling bør fortsætte i op til fem dage efter et behandlings­forløb for at beskytte mod forsinket eller langvarig opkastning efter de første 24 timer. Den anbefalede perorale administrationsdosis er 8 mg 2 gange daglig.

Højemetogen kemoterapi

Ondansetron kan administreres intravenøst til patienter, som er i højemetogen kemoterapi, f.eks. cisplatin i høje doser.

Ved højemetogen kemoterapi kan en enkelt dosis på op til 24 mg ondansetron tages sammen med 12 mg oralt administreret dexamethason-natriumphosphat 1 til 2 timer før kemoterapi.

Oral ondansetron behandling bør fortsætte i op til fem dage efter et behandlingsforløb for at beskytte mod forsinket eller langvarig opkastning efter de første 24 timer. Den anbefalede perorale administrationsdosis er 8 mg 2 gange dagligt.

*Pædiatriske patienter:*

Kvalme og opkastning induceret af kemoterapi hos børn (6 måneder og derover) og unge (< 18 år):

Dosis til behandling af kvalme og opkastning induceret af kemoterapi kan udregnes ud fra overfladearealet (Body Surface Area; BSA) eller vægt – se nedenfor. Doseringer baseret på vægt giver højere totale daglig doser sammenlignet med doseringer baseret på BSA – se pkt. 4.4 og 5.1.

Der er ingen data fra kontrollerede kliniske forsøg vedr. brug af ondansetron til profylakse mod forsinket eller forlænget kvalme og opkastning induceret af kemoterapi. Der er ingen data fra kontrollerede kliniske forsøg vedr. brug af ondansetron til behandling af kvalme og opkastning induceret af strålebehandling hos børn.

Dosering ud fra BSA:

Ondansetron bør administreres som en enkelt intravenøs dosis på 5 mg/m2 umiddelbart inden kemoterapi. Den enkelte intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.

Oral behandling kan igangsættes 12 timer senere og kan fortsættes i op til 5 dage, se tabel 1 nedenfor.

Total daglig dosis må ikke overstige voksendosis på 32 mg.

Tabel 1: BSA-baseret dosering ved kemoterapi – Børn 6 måneder og derover samt unge

(< 18 år)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| BSA | Dag 1a,b | Dag 2-6b |
| < 0,6 m2 | 5 mg/m2 i.v. plus 2 mg oral opløsning eller tablet efter 12 timer | 2 mg oral opløsning eller tablet hver 12. time |
| > 0,6 m2 | 5 mg/m2 i.v. plus4 mg oral opløsning eller tablet efter 12 timer | 4 mg oral opløsning eller tablet hver 12. time |
| > 1,2 m2 | 5 mg/m2 i.v eller 8 mg i.v. plus 8 mg oral opløsning eller tablet efter 12 timer | 8 mg oral opløsning eller tablet hver 12. time |

a: i.v.-dosis må ikke overstige 8mg.

b: Total daglig dosis må ikke overstige voksendosis på 32 mg.

Dosering ud fra legemsvægt:

Dosering baseret på legemsvægt resulterer i højere totale daglige doser sammenlignet med BSA-baseret udregning (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ondansetron bør administreres som en enkelt intravenøs dosis på 0,15 mg/kg umiddelbart inden kemoterapi. Den enkelte intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.

Yderligere to intravenøse doser kan gives med et interval på 4 timer. Total daglig dosis må ikke overstige voksendosis på 32 mg.

Oral behandling kan igangsættes 12 timer senere og kan fortsættes i op til 5 dage, se tabel 2 nedenfor.

Tabel 2: Vægt-baseret dosering ved kemoterapi – Børn 6 måneder og derover samt unge

(< 18 år)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Vægt | Dag 1a,b | Dag 2-6b |
| ≤ 10 kg | Op til 3 doser på 0,15 mg/kg med 4 timers interval | 2 mg oral opløsning eller tablet hver 12. time |
| > 10 kg | Op til 3 doser på 0,15 mg/kg med 4 timers interval | 4 mg oral opløsning eller tablet hver 12. time |

a: i.v.-dosis må ikke overstige 8mg.

b: Total daglig dosis må ikke overstige voksendosis på 32 mg.

Ældre:

Ondansetron er veltolereret af patienter over 65 år, og det er ikke nødvendigt at justere dosis, dosishyppighed eller indgivelsesmåde.

Se også "Særlige patientpopulationer".

**Postoperativ kvalme og opkastning (PONV)**

Voksne:

Til forebyggelse af PONV kan ondansetron administreres oralt eller ved intravenøs eller intramuskulær injektion.

Til oral administration:

16 mg 1 time inden anæstesi.

Alternativt, 8 mg 1 time inden anæstesi, efterfulgt af yderligere to doser på 8 mg med 8 timers interval.

**Behandling af eksisterende PONV**

Ved behandling af eksisterende PONV anbefales intravenøs eller intramuskulær administration.

Pædiatriske patienter:

PONV hos børn (1 måned eller ældre) og unge (< 18 år):

*Perorale lægemiddelformer:*

Der er ikke udført undersøgelser med oral administration af ondansetron til forebyggelse eller behandling af PONV. Langsom intravenøs injektion (ikke mindre end 30 sekunder) anbefales.

*Injektion:*

Til forebyggelse af PONV hos børn og unge, der skal opereres under generel anæstesi, anbefales en enkelt dosis ondansetron på 0,1 mg/kg dog maksimalt 4 mg som langsom intravenøs injektion (ikke hurtigere end 30 sekunder) enten før, ved eller efter induktion af anæstesi.

Til behandling af PONV hos børn og unge, der har fået udført operation under generel anæstesi, anbefales en enkelt dosis ondansetron på 0,1 mg/kg dog maksimalt 4 mg som langsom intravenøs injektion (ikke hurtigere end 30 sekunder).

Der er ingen data for brug af ondansetron til behandling af post-operativ kvalme og opkastning hos børn under 2 år.

Ældre:

Der er begrænset erfaring med brugen af ondansetron til forebyggelse og behandling af PONV hos ældre, men ondansetron er veltolereret af patienter over 65 år, som er i kemoterapi.

Se også "Særlige patientpopulationer".

**Særlige patientpopulationer**

*Nedsat nyrefunktion:*

Det er ikke nødvendigt at justere den daglige dosis, dosishyppighed eller indgivelsesmåde.

*Nedsat leverfunktion:*

Clearance af ondansetron er signifikant nedsat, og halveringstid i serum er signifikant forlænget hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. En samlet daglig dosis på 8 mg må ikke overskrides hos disse patienter.

*Nedsat spartein-/debrisoquinmetabolisme:*

Ondansetrons eliminationshalveringstid ændres ikke hos patienter med nedsat spartein-/de­brisoquinmetabolisme. Gentagne doser til disse patienter vil derfor ikke give andre eksponeringsniveauer for lægemidlet end hos den almindelige befolkning. Det er ikke nødvendigt at justere den daglige dosis eller dosishyppighed.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det ondansetron eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for andre selektive 5-HT3-receptorantagonister (f.eks. granisetron eller dolasetron).
* Samtidig brug af apomorfin er kontraindiceret (se pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner hos patienter, som har været overfølsomme over for andre selektive 5-HT3-receptorantagonister.

Ondansetron forlænger dosisafhængigt QT-intervallet (se pkt. 5.1). Der er desuden efter markedsføring set tilfælde af Torsade de Pointes hos patienter i behandling med ondansetron. Administration af ondansetron skal undgås hos patienter med medfødt langt QT-syndrom. Ondansetron skal administreres med forsigtighed hos patienter, der har eller måske kan udvikle, forlængelse af QTc, herunder patienter med elektrolytforstyrrelser, kongestiv hjerteinsufficiens, bradyarytmier eller patienter, der tager andre lægemidler, der kan medføre QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser.

Der er rapporteret om tilfælde af myokardieiskæmi hos patienter behandlet med ondansetron. Hos nogle patienter, især ved intravenøs administration, opstod der symptomer umiddelbart efter administration af ondansetron. Patienter bør gøres opmærksomme på tegnene og symptomerne på myokardieiskæmi.

Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi skal være korrigeret inden administration af ondansetron.

Der har været rapporter efter markedsføring omhandlende patienter med serotonin syndrom (herunder ændret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormiteter) efter samtidig brug af ondansetron og andre serotonerge lægemidler (herunder selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI) og serotonin noradrenalin genoptagelseshæmmere (SNRI)). Hvis samtidig behandling med ondansetron og andre serotonerge lægemidler er klinisk begrundet, tilrådes passende observation af patienten.

Eftersom ondansetron øger transittiden

i tyktarmen, skal patienter med tegn på subakut intestinal obstruktion monitoreres efter administration.

Hos patienter, som skal have foretaget et adenotonsillart indgreb, kan forebyggelse af kvalme og opkastning med ondansetron maskere en okkult blødning. Derfor skal disse patienter moni­toreres nøje efter administration af ondansetron.

Eftersom der er begrænset erfaring med brugen af ondansetron til hjertepatienter, skal der udvises forsigtighed, hvis ondansetron administreres samtidigt med anæstetika til patienter med arytmier eller ledningsforstyrrelser eller til patienter, som er i behandling med anti­arytmika eller betablokkere.

Der er sjældent, og hovedsageligt med intravenøst administrereret ondansetron, set forbigående ændringer i EKG, herunder forlængelse af QT-intervallet. Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der har fået kardiotoksiske lægemidler samt hos patienter med forlængelse af QT-intervallet i anamnesen.

Respiratoriske symptomer bør behandles symptomatisk og lægen bør være særlig opmærk­som på, om disse symptomer kan være forløber for overfølsomhedsreaktioner.

Pædiatriske patienter:

Pædiatriske patienter, der får ondansetron samtidig med hepatoksiske kemoterapeutika, bør monitoreres nøje for nedsat leverfunktion.

Kvalme og opkastning induceret af kemoterapi:

Når dosis udregnes ud fra legemsvægt (mg/kg) og gives over 3 doser med 4 timers interval, vil den samlede daglige dosis være højere end, hvis der gives en enkelt dosis på 5 mg/m2 efterfulgt af en oral dosis. Effekt af disse to forskellige dosisregimer er ikke undersøgt i kliniske forsøg. Sammenligning på tværs af kliniske forsøg indikerer sammenlignelig effekt for disse regimer (se pkt. 5.1).

Dette lægemiddel indeholder for 4 mg:19,137 og for 8 mg: 38,274 mg lactose pr. hhv. tablet. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galatosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er ikke tegn på, at ondansetron hverken øger eller hæmmer metabolismen af andre lægemidler, der almindeligvis administreres samtidigt. Specifikke studier har vist, at ondansetron ikke interagerer med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, propofol og thiopental.

Ondansetron metaboliseres af flere hepatiske cytokrom P-450-enzymer: CYP 3A4, CYP 2D6 og CYP 1A2. Eftersom der er flere metaboliske enzymer, der kan metabolisere ondansetron, vil enzymhæmning eller et enzyms nedsatte aktivitet, f.eks. CYP 2D6 genetisk insufficiens, normalt blive kompenseret af andre enzymer og give en minimal eller ingen signifikant ændring af den samlede clearance af ondansetron eller dosisbehov.

*Serotonerge lægemidler (f.eks. SSRI’er og SNRI’er):* Der har været rapporter efter markedsføring omhandlende patienter med serotonin syndrom (herunder ændret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormiteter) efter samtidig brug af ondansetron og andre serotonerge lægemidler (herunder SSRI og SNRI). (Se Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen)

*Apomorfin*

Da der er set tilfælde af udtalt hypotension og bevidsthedstab, når ondansetron har været administreret samtidig med apomorfinhydrochlorid, er samtidig brug af apomorfin kontraindiceret.

*Phenytoin, carbamazepin og rifampicin:* Hos patienter, som blev behandlet med stærke CYP 3A4-inducere, f.eks. phenytoin, carbamazepin og rifampicin, steg den orale clearance af ondansetron, og ondansetron ­koncentrationerne i blodet faldt.

*Tramadol:* Data fra små studier tyder på, at ondansetron kan reducere tramadols analgetiske effekt.

Der skal udvises forsigtighed, når ondansetron administreres sammen med lægemidler, der forlænger QT-intervallet og/eller forårsager elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af ondansetron og lægemidler, der forlænger QT-intervallet, kan resultere i yderligere forlængelse af QT-intervallet. Samtidig brug af ondansetron og kardiotoksiske lægemidler, f.eks. antracykliner såsom doxorubicin, daunorubicin eller trastuzumab), antibiotika (såsom erythromycin), svampedræbende midler (såsom ketoconazol), antiarytmika (såsom amiodaron) og betablokkere (såsom atenolol eller timolol) kan øge risikoen for arytmier. (Se pkt. 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fødedygtige alder

 Det anbefales, at seksuelt aktive kvinder i den fødedygtige alder anvender effektiv prævention (metoder, der resulterer i en graviditetsrate på mindre end 1 %) under behandling med ondansetron.

Graviditet

Baseret på humane data fra epidemiologiske studier formodes ondansetron at forårsage orofaciale misdannelser, hvis det administreres under graviditetens første trimester.

I et kohortestudie, der omfattede 1,8 millioner graviditeter, var anvendelse af ondansetron i første trimester forbundet med en øget risiko for læbe-ganespalte (3 yderligere tilfælde pr. 10.000 behandlede kvinder; justeret relativ risiko 1,24 (95 % KI 1,03-1,48)).

De tilgængelige epidemiologiske studier af hjertemisdannelser viser modstridende resultater. Dyrestudier viser hverken direkte eller indirekte skadevirkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ondansetron bør ikke anvendes i graviditetens første trimester.

Amning

Test har påvist, at ondansetron udskilles i mælken hos lakterende dyr (se pkt. 5.3). Det anbefales derfor, at mødre, som får ondansetron, ikke ammer deres børn.

Fertilitet

Der er ingen oplysninger om ondansetrons effekt på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ondansetron påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Ved psykomotorisk testning har ondansetron ikke forringet ydeevnen eller virket sederende. Ingen skadelige virkninger på sådanne aktiviteter kan forudsiges ud fra farmakologien af ondansetron.

**4.8 Bivirkninger**

 Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasser og hyppighed. Hyppigheden er defineret som:

Meget almindelig (≥1/10)

Almindelig (≥1/100 til <1/10)

Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)

Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Meget almindelige, almindelige samt ikke almindelige bivirkninger er typisk bestemt ud fra data fra kliniske forsøg. Placebos indflydelse er taget i betragtning. Sjældne og meget sjældne bivirkninger er typisk bestemt ud fra spontant rapporterede tilfælde efter markedsføring.

Der er meget sjældent set forbigående ændringer i EKG inklusive forlængelse af QT-intervallet.

De følgende frekvenser er estimeret ud fra de anbefalede standarddoser af ondansetron i henhold til indikation og lægemiddelform.

**Immunsystemet:**

*Sjælden*: Øjeblikkelige overfølsomhedsreaktioner, undertiden svære, herunder anafylakse. Der kan være krydsreaktion med andre selektive 5-HT3-antagonister.

**Nervesystemet:**

*Meget almindelig*: Hovedpine.

*Ikke almindelig*: Bevægeforstyrrelser inklusive ekstrapyramidale reaktioner (såsom okulogyr krise, dystoniske reaktioner og dyskinesi) er set uden definitive tegn på vedvarende kliniske følgetilstande. Kramper.

*Sjælden:* Svimmelhed især under hurtig intravenøs administration.

**Øjne:**

*Sjælden*: Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn), ses overvejende efter hurtig intravenøs administration.

*Meget sjælden*: Forbigående blindhed, ses overvejende efter intravenøs administration.

I størstedelen af tilfældene af blindhed kom synet igen inden for 20 minutter. De fleste patienter havde også fået kemoterapeutika, herunder cisplatin. Nogle tilfælde af forbigående blindhed var rapporteret som værende af kortikal oprindelse.

**Hjerte:**

*Ikke almindelig*: Arytmier, brystsmerter med eller uden S-T segmentdepression, bradykardi.

## Sjælden: QTc forlængelse (inklusive Torsade de Pointes)

*Ikke kendt:* Myokardieiskæmi (se pkt. 4.4)

**Vaskulære sygdomme:**

*Almindelig*: Varmefølelse eller rødmen.

*Ikke almindelig*: Hypotension.

**Luftveje, thorax og mediastinum:**

*Ikke almindelig*: Hikke.

**Mave-tarm-kanalen:**

*Almindelig*: Forstoppelse. Ondansetron øger transittiden i tyktarmen og kan forårsage obstipation hos nogle patienter. Lokal brændende fornemmelse efter anvendelse af suppositorierne.

**Lever- og galdeveje:**

*Ikke almindelig*: Asymptomatisk forhøjede leverenzymer i leverprøver.

*Disse bivirkninger var almindeligt forekommende hos patienter, der fik kemoterapi med cisplatin.*

**Hud og subkutant væv**

*Meget sjælden*: Toksisk hududslæt, inklusive toksisk epidermal nekrolyse

**Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:**

*Almindelig:* Lokal reaktion på injektionsstedet*.*

***Pædiatriske patienter***

Bivirkningsprofilen hos børn og unge var sammenlignelig med den for voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via de oplysninger der fremgår herunder:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Symptomer:

Der er begrænset erfaring med overdosering af ondansetron, men der er set et lille antal af patienter, der er blevet overdoseret. I de fleste tilfælde har symtomerne været de samme som hos patienter, der fik den anbefalede dosering (se pkt. 4.8). Rapporterede manifestationer inkluderer synsforstyrrelser, alvorlig obstipation, hypotension og en vasovagal episode med forbigående 2. grads AV blok.

Ondansetron forlænger QT-intervallet dosisafhængigt. EKG monitorering anbefales i tilfælde af overdosering.

Behandling:

Der er ingen specifik antidot for ondansetron. Ved mistanke om overdosering bør der derfor gives passende symptomatisk og støttende behandling.

Brug af ipecacuanha kan ikke anbefales, da respons sandsynligvis udebliver på grund af ondansetrons antiemetiske virkning.

Pædiatrisk population

Pædiatriske tilfælde konsistente med serotoninsyndrom er blevet rapporteret efter utilsigtet oral overdosis af ondansetron (estimeret indtagelse overstigende 4 mg/kg) hos spædbørn og børn i alderen 12 måneder til 2 år.

**4.10 Udlevering**

 A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og kvalmestillende midler, serotonin-antagonister (5-HT3), ATC-kode: A04AA01.

Virkningsmekanisme

Ondansetron er en potent, udtalt selektiv 5-HT3 receptorantagonist. Ondansetron blokerer udløsningen af denne refleks. Aktivering af afferenter i vagus kan også medføre en frigivelse af 5-HT i area postrema (nederst i 4. ventrikel), hvilket også kan fremme opkastning via en central mekanisme. Dermed skyldes effekten af ondansetron i behandlingen af kvalme og opkastning, induceret af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling, sandsynligvis 5-HT3-receptorers antagonisme på neuroner i både det perifere og centrale nervesystem. Virkningsmekanismerne ved postoperativ kvalme og opkastning kendes ikke, men der kan være fælles baner med cytotoksisk induceret kvalme og opkastning.

I et farmakopsykologisk studie med frivillige har ondansetron ikke vist nogen sederende effekt.

Ondansetron ændrer ikke plasmakoncentrationerne af prolaktin.

Ondansetrons rolle ved opiat-induceret opkastning er endnu ikke fastlagt.

QT forlængelse

Ondansetrons påvirkning på QTc-intervallet blev evalueret i et dobbeltblindet, randomiseret, placebo og positiv (moxifloxacin)-kontrolleret crossover-studie med 58 raske voksne mænd og kvinder.

Ondansetron-doser på 8 mg og 32 mg blev givet som intravenøs infusion over 15 minutter. Ved den højeste testede dosis på 32 mg var den maksimale gennemsnitlige forskel (øvre grænse på 90 % CI) i QTcF 19,6 (21,5) millisekunder fra placebo efter korrigering for *baseline*. Ved den lavere testede dosis på 8 mg var den maksimale gennemsnitlige forskel (øvre grænse på 90 % CI) i QTcF 5,8 (7,8) millisekunder fra placebo efter korrigering for *baseline*. I studiet var der ingen QTcF-målinger større end 480 millisekunder, og ingen QTcF-forlængelser større end 60 millisekunder.

Pædiatriske patienter:

Kvalme og opkastning, forårsaget af kemoterapi:

Ondansetrons effekt på kontrol af opkastning og kvalme forårsaget af cancer-kemoterapi blev undersøgt i en dobbelt blindet, randomiseret klinisk forsøg med 415 patienter i alderen 1-18 år (S3A3006). På de dage hvor patienterne fik kemoterapi, fik de enten ondansetron 5 mg/m2 i.v. samt 4 mg ondansetron p.o. efter 8-12 timer og ondansetron 0,45 mg/kg i.v. samt placebo p.o. efter 8-12 timer. Efter afsluttet kemoterapi fik begge grupper ondansetron oral opløsning 4 mg 2 gange dagligt i 3 dage. Der opnåedes total kontrol med opkastning på den værste dag af kemoterapien i 49 % (5 mg/m2 i.v. + ondansetron 4 mg p.o.) samt 41 % (0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o.) af tilfældene. Der var ingen forskel i den samlede forekomst eller karakter af bivirkninger mellem de to behandlingsgrupper.

Et dobbelt blindet, randomiseret placebokontrolleret klinisk forsøg (S3AB4003) med 438 patienter i alderen 1-17 år viste, at 73 % af patienterne, der fik ondansetron 5 mg/m2 i.v. sammen med dexamethason 2-4 mg p.o., havde total kontrol med opkastning på den værste dag af kemoterapien. Dette sås for 71 % af patienterne, der fik ondansetron oral opløsning 8 mg sammen med 2-4 mg dexamethason p.o. Efter afsluttet kemoterapi fik begge grupper ondansetron oral opløsning 4 mg 2 gange dagligt i 2 dage. Der var ingen forskel i den samlede forekomst eller karakter af bivirkninger mellem de to behandlingsgrupper.

Effekten af ondansetron blev undersøgt hos 75 børn i alderen 6-48 måneder i en open-label, sammenlignende, enkelt-arms undersøgelse (S3A40320). Alle børn fik 3 doser på 0,15 mg/kg ondansetron i.v. 30 minutter før kemoterapiens start og dernæst 4 og 8 timer efter første dosis. Total kontrol med opkastning blev opnået hos 56 % af patienterne.

En anden open-label, sammenlignende, enkelt-arms undersøgelse (S3A239) undersøgte effekten af én dosis på 0,15 mg/kg ondansetron i.v. efterfulgt af to doser ondansetron p.o. (4 mg for børn < 12 år og 8 mg for børn ≥ 12 år). I alt deltog 28 børn. Total kontrol med opkastning blev opnået hos 42 % af patienterne.

Forebyggelse af Postoperativ kvalme og opkastning:

Effekten af en enkelt dosis af ondansetron til at forebygge PONV blev undersøgt i et randomiseret, dobbelt-blindet, placebokontrolleret klinisk forsøg med 670 børn i alderen 1‑24 måneder (alder efter undfangelse ≥ 44 uger, vægt ≥ 3 kg). Forsøgspersonerne var planlagt til at blive opereret i generel anæstesi og havde ASA klassifikation ≤ III. Én dosis på 0,1 mg/kg ondansetron i.v. blev givet 5 minutter efter induktion af anæstesi. Andelen af patienter, der havde mindst 1 opkastning inden for observationsperioden på 24 timer var større hos patienter der fik placebo, end hos patienter der fik ondansetron (28 % sammenlignet med 11 %, p<0,0001).

Der er blevet foretaget fire dobbelt-blindede, placebokontrollerede kliniske forsøg med i alt 1.469 piger og drenge (i alderen 2 til 12 år), der skulle i generel anæstesi. Patienterne blev randomiseret til enten en enkeltdosis ondansetron i.v. (0,1 mg/kg for pædiatriske patienter, der vejede ≤ 40 kg, 4 mg for pædiatriske patienter, der vejede > 40 kg (n=735) eller placebo (n=734)). Studiemedicinen blev givet over mindst 30 sekunder umiddelbart før eller efter anæstesi. Ondansetron var signifikant mere effektiv end placebo til at forhindre kvalme og opkastning. Resultaterne af disse kliniske forsøg er opsummeret i tabel 3.

Tabel 3. Forebyggelse og behandling af PONV hos pædiatriske patienter – behandlings­respons over 24 timer.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Forsøg | Endepunkt | Ondansetron% | Placebo% | p-værdi |
| S3A380 | CR | 68 | 39 | ≤ 0,001 |
| S3GT09 | CR | 61 | 35 | ≤ 0,001 |
| S3A381 | CR | 53 | 17 | ≤ 0,001 |
| S3GT11 | Ingen kvalme | 64 | 51 | 0,004 |
| Ingen opkastning | 60 | 47 | 0,004 |

CR = Ingen emetiske episoder, intervention eller seponering

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Efter oral indtagelse absorberes ondansetron passivt og fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen og gennemgår first-pass-metabolisme (biotilgængeligheden er ca. 60 %). Efter en dosis på 8 mg nås de højeste plasmakoncentrationer på ca. 30 ng/ml efter omtrent 1,5 timer. Ved doser over 8 mg er stigningen i ondansetrons systemiske eksponering i forhold til dosis større end proportionalt, hvilket kan afspejle en vis reduktion i first-pass-metabolismen ved højere orale doser. Biotilgængeligheden efter oral indtagelse er let forstærket ved tilstedeværelsen af føde, men påvirkes ikke af antacida. Forsøg med raske, ældre frivillige har vist lette, men klinisk insignifikante aldersrelaterede forøgelser af både ondansetrons orale biotilgængelighed (65 %) og halveringstid (5 timer).

Der blev påvist kønsforskelle i ondansetrons fordeling efter enkeltdosis. Kvinder havde større absorptionshastighed og -omfang end mænd. En langsommere clearance hos kvinder, et mindre fordelingsvolumen (korrigeret for vægt) samt højere absolut biotilgængelighed resulterede i højere plasmakoncentration af ondansetron. De højere plasmakoncentrationer kan delvis forklares af forskellen i legemsvægt mellem kvinder og mænd. Hvorvidt disse kønsforskelle er klinisk relevante er ikke kendt.

Ondansetrons fordeling efter oral, intramuskulær (IM) og intravenøs (IV) dosering er den samme med en terminal halveringstid på ca. tre timer og en steady-state fordelingsvolumen på ca. 140 l. En tilsvarende systemisk eksponering opnås efter intramuskulær og intravenøs administration af ondansetron.

Proteinbindingen af ondansetron er 70-76 %. Der er ikke påvist nogen direkte sammenhæng mellem plasmakoncentration og antiemisk effekt. Ondansetron metaboliseres af flere hepatiske cytochrom P450-isoenzymer - CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Ondansetron udskilles hovedsageligt fra det systemiske kredsløb ved hepatisk metabolisme via flere enzymbaner. Mindre end 5 % af den absorberede dosis udskilles uændret i urin. Manglen af enzymet CYP 2D6 har ingen indvirkning på ondansetrons farmakokinetik. Ondansetrons farmakokinetiske egenskaber er uændrede ved gentagne doser.

I en undersøgelse med 21 børn i alderen 3-12 år, der var planlagt til operation i generel anæstesi, blev der set en reduktion i absolut clearance og fordelingsvolumen for ondansetron efter en enkelt intravenøs dosis på 2 mg (3-7 år) eller 4 mg (8-12 år). Omfanget af ændringen var aldersrelateret, med clearance faldende fra omkring 300 ml/min ved 12 år til 100 ml/min ved 3 år. Fordelingsvolumen faldt fra ca. 75 l ved 12 år til 17 l ved 3 år. Dosering ud fra legemsvægt (0,1 mg/kg op til maksimaldosis på 4 mg) kompenserer fra disse ændringer og er effektiv til at normalisere systemisk eksponering hos børn og unge.

Ældre

Tidlige fase I studier hos raske ældre frivillige viste et lille aldersrelateret fald i clearance og en stigning i halveringstiden for ondansetron. Grundet bred inter-individuel variation medførte betydelige overlap i farmakokinetiske parametre mellem unge (< 65 år) og ældre patienter (≥ 65 år, og der var ingen overordnede forskellige i sikkerhed eller effekt observeret mellem yngre og ældre kræftpatienter indskrevet i CINV kliniske forsøg for at understøtte en anden doseringsanbefaling til ældre.

Baseret på nyere ondansetron plasmakoncentrations- og eksponeringsrespons-modeller, er en større effekt på QTcF forventet hos patienter ≥75 år sammenlignet med unge voksne. Specifikke doseringsoplysninger gives til patienter over 65 år og over 75 år ved intravenøs dosering. (se pkt. 4.2).

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance 15-60 ml/min) er både systemisk clearance og fordelingsvolumen nedsat efter intravenøs indgift af ondansetron, hvilket med­fører en lille stigning i halveringstiden (5,4 timer). Denne stigning er uden klinisk betydning. En undersøgelse foretaget mellem dialyser af patienter med svært nedsat nyrefunktion, der var i fast hæmodialyse viste, at ondansetrons farmakokinetik stort set var uændret efter intravenøs indgift.

Efter oral, intravenøs eller intramuskulær dosering hos patienter med svært nedsat lever­funktion er ondansetrons systemiske clearance markant nedsat med længere eliminations­halveringstider (15-32 timer) og en oral biotilgængelighed, der nærmer sig 100 % på grund af en reduceret præsystemisk metabolisme.

Særlige patientpopulationer

Børn og unge (1 måned – 17 år)

Hos pædiatriske patienter i alderen 1-4 måneder (n=19), der skulle have foretaget en operation, var den vægt-normaliserede clearance ca. 30 % lavere end hos patienter i alderen 5-24 måneder (n=22), men sammenlignelig med patienter i alderen 3-12 år. Halveringstiden hos patientpopulationen i alderen 1-4 måneder var i gennemsnit 6,7 timer sammenlignet med 2,9 timer for patienterne i aldersgrupperne 5-24 måneder og 3-12 år. Forskellene i de farmakokinetiske parametre hos 1-4 måneders patientpopulationen kan til dels forklares ved en højere procent af total kropsvand hos nyfødte og spædbørn og et højere fordelingsvolumen for vandopløselige lægemidler som ondansetron.

Hos pædiatriske patienter i alderen 3-12 år, der skulle have foretaget elektiv operation med generel anæstesi, var de absolutte værdier for både clearance og distributionsvolumen af ondansetron reduceret i sammenligning med værdier hos voksne patienter. Begge parametre udviste lineær stigning med vægt, og ved 12 år nærmede værdierne sig værdierne hos unge voksne. Når værdierne for clearance og distributionsvolumen blev normaliseret efter krops­vægt, blev værdierne for disse parametre de samme i de forskellige aldersgrupper. Brug af vægtbaseret dosering kompenserer for alders-relaterede ændringer og er effektivt til at normalisere den systemiske eksponering hos pædiatriske patienter.

Efter intravenøs administration af ondansetron blev der lavet en farmakokinetisk populations­analyse af 74 pædiatriske cancerpatienter i alderen 6-48 måneder og 41 operations­patienter i alderen 1-24 måneder. Baseret på populationernes farmakokinetiske parametre ville administration af den voksenbaserede dosis (0,15 mg/kg intravenøst hver 4. time i 3 doser) til patienter i alderen 1-48 måneder resultere i en systemisk eksponering (AUC), som er sammenlignelig med den AUC, der blev observeret hos pædiatriske operationspatienter (i alderen 5-24 måneder), pædiatriske cancerpatienter (i alderen 4-18 år) og operationspatienter (i alderen 3-12 år) ved lignende doser, som vist i tabel 4. Denne eksponering (AUC) er i overensstemmelse med det eksponerings-effekt forhold, som er beskrevet tidligere hos pædiatriske cancerpatienter, hvilket viste en 50 %-90 % responsrate med AUC-værdier i intervallet 170-250 ng·time/ml.

Tabel 4: Farmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned til 18 år

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Forsøg** | **Patient-population (intravenøs dosis)** | **Alder** | **N** | **AUC** **(ng·time/ml)** | **CL (l/time/kg)** | **Vdss** **(l/kg)** | **T½** **(timer)** |
| **Geometrisk gennemsnit** | **Gennem-snit** |
| S3A403191 | Operation (0,1 eller 0,2 mg/kg) | 1-4 måneder | 19 | 360 | 0,401 | 3,5 | 6,7 |
| S3A403191 | Operation (0,1 eller 0,2 mg/kg) | 5-24 måneder | 22 | 236 | 0,581 | 2,3 | 2,9 |
| S3A40320 &S3A40319Pop PK2,3 | Cancer/Operation (0,15 mg/kg q4t/ 0,1 eller 0,2 mg/kg) | 1-48 måneder | 115 | 257 | 0,582 | 3,65 | 4,9 |
| S3KG024 | Operation (2 mg eller 4 mg) | 3-12 år | 21 | 240 | 0,439 | 1,65 | 2,9 |
| S3A-150 | Cancer (0,15 mg/kg q4t) | 4-18 år | 21 | 247 | 0,599 | 1,9 | 2,8 |

1 Ondansetron enkelt intravenøs dosis: 0,1 eller 0,2 mg/kg.

2 Population PK patienter: 64 % cancer patienter og 36% operationspatienter.

3 Populationsestimater vist; AUC baseret på dosis på 0,15 mg/kg.

4 Ondansetron enkelt intravenøs dosis: 2 mg (3-7 år) eller 4 mg (8-12 år)

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker, baseret på konventionelle studier over sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagne doser, genotoksicitet eller mulighed for karcinogenicitet.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i rotters mælk med mælk/plasma-koncentrations­ratio på 5,2:1.

Et forsøg med klonede humane hjerteionkanaler har vist, at ondansetron kan påvirke hjertets repolarisering via blokering af HERG-kaliumkanalerne. Dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet blev observeret i et udførligt QT-studie med raske frivillige (se pkt. 5.1).

Embryo-føtalt udviklingsstudier i rotter og kaniner viste ikke tegn på skade på fosteret, når ondansetron blev administreret i organogenese-perioden henholdsvis ca. 6 og 24 gange den maksimale anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag, baseret på legemsoverflade. I et præ-og postnatal udviklingstoksicitetsstudie var der ingen effekt på drægtige rotter og på den præ- og postnatale udvikling hos deres unger, inklusive forplantningsydeevnen ved ca. 6 gange den maksimale anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag baseret på legemsoverflade.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne:*

Laktose

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Pregelatiniseret stivelse (majsstivelse)

Magnesiumstearat (E572)

*Filmovertræk:*

*4 mg:*

Hypromellose (E464)

Triacetin (E1518)

Titandioxid (E171)

*8 mg:*

Hypromellose (E464)

Triacetin (E1518)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blisterpakning (PVC/Al).

Pakningsstørrelser: 3, 4, 6, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 49, 50, 60, 90, 100, 200, 300 og 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Aurobindo Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront

Floriana FRN 1913

Malta

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

4 mg: 50812

8 mg: 50813

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 27. september 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 1. november 2023