

 14. maj 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ondansetron "Stada", smeltetabletter**

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

22185

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ondansetron "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

4 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder 4 mg ondansetron.

8 mg smeltetabletter

Hver smeltetablet indeholder 8 mg ondansetron.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 4 mg smeltetablet indeholder 3 mg aspartam (E 951).

Hver 8 mg smeltetablet indeholder 6 mg aspartam (E 951).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Smeltetabletter

4 mg smeltetabletter

Runde, hvide til off-white, flade, skråkant, glatte på begge sider, med en diameter på 8 mm ± 0,3 mm.

8 mg smeltetabletter

Runde, hvide til off-white, flade, skråkant, glat på den ene side og "8" indgraveret på den modsatte side, med en diameter på 11 mm ± 0,3 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Ondansetron "Stada" er indiceret til behandling af kvalme og opkastning forårsaget af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling samt til forebyggelse af kvalme og opkastning efter operation hos voksne.

Pædiatrisk population
Ondansetron "Stada" er er indiceret til behandling af kemoterapi-induceret kvalme og opkastning hos børn fra 6 måneder.

Der er ikke udført studier af brugen af oralt administreret ondansetron til forebyggelse og behandling af PONV (post-operative nausea and vomiting) hos børn i alderen fra 1 måned. Intravenøs injektion anbefales til dette formål.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi og strålebehandling

Voksne

Det emetogene potentiale af cancerbehandling varierer, afhængigt af hvilke doser og kombinationer af kemoterapi- og strålebehandlingsregimer som anvendes. Indgivelsesmåde og dosis af ondansetron bør være fleksibel og vælges ud fra nedenstående.

*Emetogen kemoterapi og strålebehandling*

Patienter, som modtager emetogen kemoterapi eller strålebehandling, kan behandles med ondansetron oralt eller intravenøst.

Hos de fleste patienter, som modtager emetogen kemoterapi eller strålebehandling, bør ondansetron indgives intravenøst umiddelbart inden behandlingen, efterfulgt af 8 mg oralt hver 12. time.

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

For at beskytte mod forsinket eller længerevarende opkastning efter de første 24 timer bør oral behandling med ondansetron fortsættes i op til 5 dage efter et behandlingsforløb. Den anbefalede dosis for oral administration er 8 mg to gange dagligt.

*Stærkt emetogen kemoterapi*

Patienter, som modtager stærkt emetogen kemoterapi, f.eks. højdosis cisplatin, kan behandles med ondansetron intravenøst.

Ved stærkt emetogen kemoterapi kan en enkelt oral dosis på op til maksimalt 24 mg ondansetron gives oralt sammen med 12 mg dexamethason 1 til 2 timer før kemoterapi.

For at beskytte mod forsinket eller længerevarende opkastning efter de første 24 timer bør oral behandling med ondansetron fortsættes i op til 5 dage efter et behandlingsforløb.
Den anbefalede dosis til oral administration er 8 mg to gange dagligt.

Pædiatrisk population

Kemoterapi-induceret kvalme og opkastning hos børn i alderen ≥ 6 måneder og unge:

Dosis til behandling af kemoterapi-induceret kvalme og opkastning kan beregnes ud fra legemsoverfladeareal (BSA) eller vægt – se nedenfor. Vægtbaseret dosering medfører en højere samlet daglig dosis sammenlignet med BSA-baseret dosering – se afsnit 4.4 og 5.1.
Der foreligger ingen data fra kontrollerede kliniske forsøg vedrørende brug af ondansetron til forebyggelse af forsinket eller langvarig kvalme og opkastning induceret af kemoterapi.
Der foreligger ingen data fra kontrollerede kliniske forsøg vedrørende brug af ondansetron mod kvalme og opkastning induceret af strålebehandling hos børn.

BSA-baseret dosering

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

Oral dosering kan påbegyndes tolv timer senere og fortsættes i op til 5 dage. Se tabel 1 nedenfor.

Den samlede daglige dosis må ikke overskride den voksne dosis på 32 mg.

Tabel 1: BSA-baseret dosering til kemoterapi-induceret kvalme og opkastning – børn i alderen ≥ 6 måneder og unge

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| BSA | Dag 1 (a, b) | Dag 2-6 (b) |
| < 0,6 m2 | 5 mg/m2 i.v. plus2 mg oral opløsning efter 12 timer | 2 mg oral opløsning 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 smeltetablet hver 12. time |
| > 1.2 m2 | 5 mg/m2 i.v. eller 8 mg i.v. plus 8 mg oral opløsning eller smeltetablet efter 12 timer | 8 mg oral opløsning eller smeltetablet hver 12. time |

a Den intravenøse dosis må ikke overskride 8 mg.

b Den samlede daglige dosis må ikke overskride den voksne dosis på 32 mg.

Vægtbaseret dosering

Vægtbaseret dosering medfører en højere samlet daglig dosis i forhold til BSA-baseret dosering- se pkt. 4.5 og 5.1.

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

Der kan gives to yderligere intravenøse doser med 4 timers mellemrum. Den samlede daglige dosis må ikke overskride den voksne dosis på 32 mg. Oral dosering kan påbegyndes tolv timer senere og fortsættes i op til 5 dage. Se tabel 2 nedenfor.

Tabel 2: Vægtbaseret dosering til kemoterapi-induceret kvalme og opkastning – børn i alderen ≥ 6 måneder og unge

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

a Den intravenøse dosis må ikke overskride 8 mg.

b Den samlede daglige dosis må ikke overskride den voksne dosis på 32 mg.

Ældre

Ondansetron tåles godt af patienter over 65 år, og det er ikke nødvendigt at ændre dosis, doseringshyppighed eller indgivelsesmåde.

Se også "Særlige populationer".

**Postoperativ kvalme og opkastning**

Voksne

*Forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning*

Til forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning kan ondansetron administreres oralt eller ved intravenøs injektion.

Til oral administration

16 mg 1 time inden anæstesi.

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

*Behandling af etableret postoperativ kvalme og opkastning*

Til behandling af etableret postoperativ kvalme og opkastning anbefales intravenøs administration.

Pædiatrisk population

*Postoperativ kvalme og opkastning hos børn i alderen ≥ 1 måned og unge*

Oral formulering.

Der er ikke udført studier med oral ondansetron givet som profylakse eller behandling af postoperativ

kvalme og opkastning. I dette tilfælde anbefales langsom intravenøs injektion.

Ældre

Erfaring med anvendelse af ondansetron til forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos ældre er begrænset, men ondansetron tåles godt af patienter over 65 år, som modtager kemoterapi.

Se også "Særlige populationer".

**Særlige populationer**

Nedsat nyrefunktion

Ændring af daglig dosis, doseringshyppighed eller indgivelsesmåde er ikke nødvendig.

Nedsat leverfunktion

Clearance af ondansetron er signifikant nedsat, og serumhalveringstiden er signifikant forlænget hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion. Hos disse patienter må en samlet daglig dosis på 8 mg ikke overskrides.

**Langsom omsætning af spartein/debrisoquin**Eliminationshalveringstiden for ondansetron er ikke ændret hos personer, der er klassificeret som langsomme omsættere af spartein og debrisoquin. Gentagen dosering hos disse patienter vil derfor ikke resultere i højere eksponering for lægemidlet end hos den generelle befolkning. Ændring af daglig dosis eller doseringshyppighed er ikke nødvendig.

Administration

Oral anvendelse.

Placer tabletten på tungen og sut den, tyg den ikke, indtil den er helt opløst.
Synk derefter den dannede suspension sammen med spyttet.

Der findes andre lægemiddelformer af ondansetron på markedet (f.eks. injektionsvæske opløsning, filmovertrukne tabletter, oral opløsning, suppositorier). Administrationsmetoder og doser er fleksible.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, til andre selektive 5-HT3-receptorantagonister (f.eks. granisetron, dolasetron) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* I kombination med apomorphin (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er rapporteret om overfølsomhedsreaktioner hos patienter, som har vist overfølsomhed over for andre selektive 5HT3-receptorantagonister. Respiratoriske hændelser bør behandles symptomatisk, og læger bør være særligt opmærksomme på om disse symptomer kan være forløber for overfølsomhedsreaktioner.

Eftersom ondansetron øger transittiden i tyktarmen, bør patienter med tegn på subakut tarmobstruktion følges nøje efter indgivelse.

Meget sjældent og primært ved intravenøs ondansetron er der rapporteret om transiente EKG-forandringer, herunder forlængelse af QT-intervallet. Derfor bør der udvises forsigtighed hos patienter med hjerterytme- eller ledningsforstyrrelser, hos patienter, der behandles med antiarytmiske midler eller beta-adrenerge blokkere, samt hos patienter med betydelige 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.

Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af serotoninsyndrom (herunder ændret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormiteter) hos patienter, der har anvendt ondansetron samtidig med andre serotonerge lægemidler (herunder selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI) og serotonin-noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI) (se pkt. 4.5). Hvis samtidig behandling med ondansetron og andre serotonerge lægemidler er klinisk begrundet, anbefales passende overvågning af patienten.

Hos patienter, som får foretaget et adenotonsillært indgreb, kan forebyggelse af kvalme og opkastning med ondansetron skjule en okkult blødning. Derfor bør disse patienter følges nøje efter indgivelse af ondansetron.

Pædiatrisk population

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

*Kemoterapi-induceret kvalme og opkastning*

Når dosis kalkuleres på mg/kg basis og indgift af tre doser med 4-timers intervaller, vil den totale daglige dosis være højere, end hvis der gives en enkelt dosis på 5 mg/m2 efterfulgt af en oral dosis. Disse to forskellige doseringsregimers komparative effekt er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg. Sammenligning på tværs af forsøg indikerer sammenlignelig effekt for begge regimer - se pkt.5.1.

Hjælpestoffer
Aspartam: Der foreligger hverken non-kliniske eller kliniske data til vurdering af anvendelsen af aspartam hos spædbørn under 12 ugers alder.

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

Der er ingen tegn på, at ondansetron fremmer eller hæmmer metaboliseringen af andre lægemidler, som ofte gives samtidig med ondansetron. Specifikke studier har vist, at der er ingen farmakokinetiske interaktioner, når ondansetron administreres sammen med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, propofol og thiopental.

Ondansetron metaboliseres af adskillige hepatiske cytokrom P450-enzymer: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Da flere metaboliske enzymer kan metabolisere ondansetron, vil hæmning eller nedsat aktivitet af ét enzym (f.eks. genetisk CYP2D6-mangel) sædvanligvis blive kompenseret af andre enzymer og resultere i en lille eller ingen signifikant ændring hverken af generel clearance eller dosering af ondansetron.

***Serotonerge lægemidler (f.eks. SSRI og SNRI):*** Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af serotoninsyndrom (herunder ændret mental status, autonom ustabilitet og neuromuskulære abnormiteter) hos patienter, der har anvendt ondansetron samtidig med andre serotonerge lægemidler (herunder SSRI og SNRI) (se pkt. 4.4).

*Apomorfin:* Samtidig administration af apomorfinhydrochlorid og ondansetron er kontraindiceret, da der er rapporteret om hypotension og hukommelsestab ved samtidig administration.

*Phenytoin, carbamazepin og rifampicin:* Hos patienter i behandling med potente inducerer af CYP3A4 (dvs. phenytoin, carbamazepin og rifampicin) blev ondansetrons orale clearance øget 4 gange og blodkoncentrationerne af ondansetron blev reduceret signifikant. Dosisjustering af ondansetron vil sandsynligvis være nødvendig.

*Tramadol:* Data fra små forsøg tyder på, at ondansetron kan nedsætte den analgetiske virkning af tramadol.

**Forsigtighed bør udvises, når ondansetron gives samtidigt med lægemidler, der forlænger QT-intervallet og/eller forårsager elektrolytforstyrrelser (se pkt. 4.4).**Anvendelse af ondansetron sammen med QT-forlængende lægemidler kan medføre yderligere forlængelse af QT-intervallet. Samtidig brug af ondansetron og kardiotoksiske lægemidler (f.eks. anthracycliner) kan øge risikoen for arytmier (se pkt.4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertile kvinder

Fertile kvinder bør overveje at bruge prævention.

Graviditet

Baseret på humane erfaring 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

Ondansetron bør ikke anvendes i graviditetens første trimester.

Amning

Undersøgelser har vist, at ondansetron passerer over i mælken fra diegivende dyr. Det anbefales derfor, at mødre, som er i behandling med ondansetron smeltetabletter, ikke ammer deres børn.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige data om fertilitet.

**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 og betjene maskiner. I psykomotoriske undersøgelser viser ondansetron smeltetabletter ingen tegn på at svække ydeevnen eller medføre sedation.

Ingen skadelige virkninger forudses fra farmakologiske egenskaber af det aktive stof ondansetron.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne er anført efter organklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 og <1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 og <1/100), sjælden (≥ 1/10.000 og <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) herunder enkeltstående rapporter.

Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger er generelt fastsat ud fra kliniske forsøgsdata. Der er taget højde for incidensen ved placebo. Sjældne og meget sjældne bivirkninger er generelt fastsat ud fra spontane data efter markedsføring.

Følgende hyppigheder er estimeret ud fra de anbefalede standarddoser af ondansetron efter indikation og formulering.

|  |  |
| --- | --- |
| ImmunsystemetSjælden  | Umiddelbare overfølsomhedsreaktioner, af og til svære, herunder anafylaksi. |
| NervesystemetMeget almindelig Ikke almindelig Sjælden  | Hovedpine. Krampeanfald, bevægelsesforstyrrelser, herunder ekstrapyramidale reaktioner såsom dystoniske reaktioner, okulogyr krise og dyskinesi, er blevet observeret uden endelig evidens for vedvarende kliniske følgesygdomme.Svimmelhed under intravenøs administration, som i de fleste tilfælde forhindres eller afhjælpes ved at forlænge infusionsperioden.  |
| ØjneSjældenMeget sjælden  | Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn), under intravenøs administration.Forbigående blindhed, hovedsageligt under intravenøs administration.Størstedelen af de rapporterede tilfælde af blindhed gik over inden for 20 minutter. De fleste patienter havde modtaget kemoterapeutiske midler, herunder cisplatin. Nogle tilfælde af forbigående blindhed blev rapporteret som værende af kortikal oprindelse. |
| HjerteIkke almindeligSjældenIkke kendt | Arytmier, brystsmerter med eller uden ST-segmentdepression og bradykardi.Forbigående EKG-forandringer, herunder forlængelse af QT-intervallet, er blevet rapporteret (inklusiv Torsade de pointes). Myokardieiskæmi (se pkt. 4.4). |
| Vaskulære sygdommeAlmindeligIkke almindelig | Varmefølelse eller rødmen. Hypotension. |
| Luftveje, thorax og mediastinumIkke almindelig | Hikke. |
| Mave-tarm-kanalenAlmindelig | Obstipation. |
| Lever og galdevejeIkke almindelig  | Stigninger i leverfunktionstest uden symptomer.Disse hændelser blev hyppigt observeret hos patienter, der modtog kemoterapi med cisplatin. |

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:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

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

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

Der er begrænset erfaring med overdosering af ondansetron, men et begrænset antal patienter har modtaget overdoser. De rapporterede manifestationer omfatter synsforstyrrelser, svær forstoppelse, hypotension samt et vasovagalt tilfælde med forbigående andengrads-AV-blok.
Ondansetron forlænger QT-intervallet dosisafhængigt. EKG-monitorering anbefales i tilfælde af overdosering.

**Behandling**I alle tilfælde forsvandt symptomerne fuldstændigt. Der findes ikke et specifikt antidot mod ondansetron, og ved mistanke om overdosering bør symptomatisk og understøttende behandling gives efter behov.
Yderligere tiltag bør iværksættes i henhold til klinisk vurdering eller i overensstemmelse med anbefalinger fra nationale giftinformationscentre. Anvendelse af ipecacuanha til behandling af overdosering med ondansetron anbefales ikke, da patienter sandsynligvis ikke vil respondere på grund af ondansetrons antiemetiske virkning.

Pædiatrisk population

Der er blevet rapporteret om pædiatriske tilfælde konsistente med serotoninsyndrom 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: Serotonin (5-HT₃) -antagonister, ATC-kode: A04AA01

Virkningsmekanisme

Ondansetron er en potent, højselektiv 5-HT3-receptorantagonist.

Den præcise virkningsmekanisme ved kontrol af kvalme og opkastning kendes ikke. Kemoterapeutiske stoffer og strålebehandling kan forårsage frigivelse af 5-HT i tyndtarmen, hvilket initierer en opkastningsrefleks ved aktivering af afferente vagusnerver via 5-HT3-receptorer. Ondansetron blokerer initieringen af denne refleks. Aktivering af afferente vagusnerver kan også medføre frigivelse af 5-HT i area postrema, som er lokaliseret i bunden af hjernens fjerde ventrikel, og dette kan også fremme emesis gennem en central mekanisme. Effekten af ondansetron i behandlingen af kvalme og opkastning induceret af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling skyldes således sandsynligvis antagonisme af 5HT3-receptorer på neuroner, der er lokaliseret i både det perifere og det centrale nervesystem. Virkningsmekanismen ved postoperativ kvalme og opkastning kendes ikke, men den kan være den samme som ved cytotoksisk induceret kvalme og opkastning.

Ondansetron ændrer ikke plasmaprolaktinkoncentrationen.

Ondansetrons rolle ved opiatinduceret emesis er endnu ikke fastlagt.

Klinisk virkning og sikkerhed

I en farmakopsykologisk undersøgelse af frivillige forsøgspersoner viste ondansetron ingen sedativ effekt.

*QT-forlængelse*

Ondansetrons påvirkning af 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 (øvre grænse af 90 % konfidensinterval) forskel i QTcF 19,6 (21,5) millisekunder fra placebo efter korrigering for baseline. For den lavere testede dosis på 8 mg var den maksimale gennemsnitlige forskel i QTcF 5,8 (7,8) millisekunder (øvre grænse af 90 % konfidensinterval) fra placebo efter korrigering for baseline. I studiet var der ingen QTcF-målinger, som var højere end 480 millisekunder og ingen QTcF-forlængelser større end 60 millisekunder. Der sås ingen signifikante ændringer i PR- eller QRS-intervaller, målt ved elektrokardiogram.

Pædiatrisk population

*Kemoterapi-induceret kvalme og opkastning*

Virkningen af ondansetron til forebyggelse af opkastning og kvalme forårsaget af kemoterapi ved cancer er vurderet i et dobbeltblindet, randomiseret forsøg med 415 patienter i alderen 1 til 18 år.

På dagene, hvor der blev givet kemoterapi, fik patienterne enten 5 mg/m2 ondansetron i.v. og 4 mg ondansetron oralt 8-12 timer efter behandlingen eller 0,45 mg/kg ondansetron i.v. og placebo oralt 8-12 timer efter behandlingen. Efter behandlingen fik begge grupper 4 mg ondansetron som oral opløsning 2 gange daglig i 3 dage. Fuldstændig forebyggelse af opkastning pga. kemoterapi på de værste dage var 49 % (5 mg/m2 i.v. og 4 mg ondansetron oralt) og 41 % (0,45 mg/kg i.v. og placebo oralt). Efter kemoterapibehandlingen fik begge grupper 4 mg ondansetron som oral opløsning to gange dagligt i 3 dage.

Et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med 438 patienter i alderen 1-17 år viste fuldstændig forebyggelse af opkastning på kemoterapiens værste dage hos:

* 73 % af patienterne, når ondansetron blev givet intravenøst ved en dosis på 5 mg/m2 i.v. sammen med 2-4 mg dexametason oralt og i
* 71 % af patienterne, når ondansetron blev givet som oral opløsning ved en dosis på 8 mg sammen med 2-4 mg dexametason oralt på de dage, hvor der blev givet kemoterapi.

Efter kemoterapibehandlingen fik begge grupper 4 mg ondansetron som oral opløsning 2 gange daglig i 2 dage. Der var ingen forskel i forekomsten eller arten af bivirkningerne mellem de to behandlingsgrupper.

Effekten af ondansetron hos 75 børn i alderen 6-48 måneder er undersøgt i et ublindet, ikke-sammenlignende studie med en enkelt arm. Alle børnene fik tre doser 0,15 mg/kg ondansetron i.v. indgivet henholdsvis 30 minutter før kemoterapibehandlingen, 4 timer efter den første dosis og 8 timer efter den første dosis. Der blev opnået fuldstændig forebyggelse hos 56 % af patienterne.

Et andet ublindet, ikke-sammenlignende studie undersøgte virkningen af én i.v.-dosis på 0,15 mg/kg ondansetron efterfulgt af 2 ondansetron-doser på 4 mg til børn i alderen < 12 år og 8 mg til børn i alderen ≥12 år (i alt antal børn n = 28). Der blev opnået fuldstændig forebyggelse hos 42 % af patienterne.

*PONV*

Virkningen af en enkelt dosis ondansetron til forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 670 børn i alderen 1-24 måneder (alder efter undfangelse ≥ 44 uger, vægt ≥ 3 kg). De inkluderede patienter skulle have foretaget en elektiv operation i fuld narkose og havde en ASA-status på ≤ III. Der blev givet en enkelt dosis ondansetron på 0,1 mg/kg i løbet af de første 5 minutter efter anlæggelsen af narkosen. Andelen af patienterne, som havde mindst en opkastning i løbet af vurderingsperioden på 24 timer (ITT) var større for patienterne, der fik placebo end for dem, der fik ondansetron (28 % mod 11 %, p <0,0001).

Der er gennemført fire dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med 1469 drenge og piger (2-12 år), som var i fuld narkose. Patienterne blev randomiseret til enten enkelte doser ondansetron i.v. (0,1 mg/kg til pædiatriske patienter, der vejer 40 kg eller mindre, 4 mg til pædiatriske patienter, der vejer mere end 40 kg; antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Behandlingen blev givet i løbet af mindst 30 sekunder umiddelbart før eller efter anlæggelse af narkosen. Ondansetron var signifikant mere effektivt end placebo til at forhindre kvalme og opkastning. Resultaterne fra disse studier vises i nedenstående tabel 3.

Tabel 3: Forebyggelse og behandling af PONV hos pædiatriske patienter - Behandlingsrespons i løbet af 24 timer:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Studie | Slutpunkt | 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 |
| S3GT11 | ingen kvalme | 60 | 47 | 0,004 |

CR = ingen emetiske episoder, nødmedicinering eller udtræden.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Gennemsnitlige farmakokinetiske parameterværdier:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | 8 mg oralt | 8 mg i.v. |
| Tid til maksimal plasmakoncentration (tmax) | 1, 6 t | 0,12 t |
| Eliminationshalveringstid (t₁/₂) | Ca. 3 t | Ca. 3 t |
|  | (hos ældre patienter op til 5 t) |

Absorption

Den gennemsnitlige biotilgængelighed hos raske forsøgspersoner efter indtagelse af en enkelt 8 mg tablet er cirka 55-60 %. Maksimal plasmakoncentration opnås cirka 1,6 time efter en oral dosis.

Der er ingen direkte sammenhæng mellem plasmaniveauer og den antiemetiske effekt.

Fordeling

Plasma proteinbinding (*in vitro*) er 70 til 76 %.

Biotransformation

Ondansetron metaboliseres via flere hepatiske cytochrome P450 isozymes - CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Mangel på enzymet CYP2D6 (debrisoquine-polymorfisme) påvirker ikke ondansetrons farmakokinetiske adfærd. Ondansetrons farmakokinetiske egenskaber er uændrede ved gentagen administration.

Elimination

Clearance af ondansetron sker primært via hepatiske metabolisme. Metabolitterne udskilles i urin og afføring. Eliminationshalveringstiden er cirka 3 timer.

**Særlige populationer**

Børn og unge (fra 1 måned til 17 år)

Hos børn på 1-4 måneder (n=19), der blev opereret, var den vægtnormaliserede clearance ca. 30 % langsommere end hos børn på 5-24 måneder (n=22), men sammenlignelig med patienter på 3-12 år. Halveringstiden hos børn på 1-4 måneder var i gennemsnit 6,7 timer, mens den var 2,9 timer hos både børn på 5-24 måneder og på 3-12 år. Forskellene i de farmakokinetiske parametre kan til dels forklares ved en højere procentdel af total kropsvæske hos nyfødte og spædbørn (1-4 måneder), og dermed et større distributionsvolumen for vandopløselige stoffer som ondansetron.

Hos børn på 3-12 år, der blev opereret og fik generel anæstetika, var ondansetrons absolutte værdier for både clearance og fordelingsvolumen nedsat i forhold til hos voksne. Begge parametre steg lineært med vægten, og i 12-årsalderen var værdierne tæt på voksenværdier. Set i forhold til kropsvægten var værdierne for clearance og fordelingsvolumen de samme i alle aldersgrupperne. Brug af vægtbaseret dosering vil kompensere for aldersrelaterede svingninger, og den systemisk eksponering vil hermed normaliseres hos pædiatriske patienter.

Populations farmakokinetisk analyse blev udført på 428 personer (kræftpatienter, kirurgi patienter, raske frivillige) i alderen 1 måned til 44 år efter i.v. administration af ondansetron. Baseret på denne analyse, var den systemiske eksponering (AUC) af ondansetron ved oral eller i.v. dosering hos børn og unge sammenlignelig med voksne. Med undtagelse af spædbørn i alderen 1 til 4 måned. Volumen var relateret til alder, og var lavere i voksne end hos spædbørn og børn. Clearance var relateret til vægt, men ikke til alder, med undtagelse af spædbørn i alderen 1 til 4 måneder. Det er svært at konkludere, om der var en yderligere reduktion i clearance relateret til alder hos spædbørn (1-4 måneder) eller at det simpelthen var variation på grund af det lave antal forsøgspersoner undersøgt i denne aldersgruppe.

Grundet patienter der er yngre end 6 måneder kun modtager en enkelt dosis PONV, er en nedsat clearance sandsynligvis ikke klinisk relevant.

Ældre

Tidlige Fase 1 studier hos raske ældre frivillige viste et lille aldersrelateret fald i clearance, og en stigning i halveringstiden af ondansetron til ca. 5 timer. Grundet bred inter-individuel variation medførte betydeligt 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 plasma koncentrations- og eksponeringsmodellering, er en større effekt på QTcF forudsagt hos patienter ≥ 75 år sammenlignet med unge voksne. Specifikke doseringsinformationsoplysninger gives til patienter over 65 år og over 75 år til i.v. dosering.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med moderat nyrefunktionsnedsættelse (kreatinin clearance 15-60 ml/min), er både systemisk udskillelse og fordelingsvolumen nedsat efter i.v. administration af ondansetron, hvilket resulterer i en lettere, men klinisk insignifikant, stigning eliminationshalveringstiden (5,4 timer). Undersøgelser i patienter med svær nyrefunktionsnedsættelse, som kræver regelmæssige hæmodialyse (studier udført mellem dialyser), viser stort set ingen ændringer i ondansetrons farmakokinetik efter i.v. administration.

Nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion, reduceres ondansetrons systematiske clearance markant med en forlænget elimineringshalveringstid (15-32 timer) og en oral biotilgængelighed, som nærmer sig 100 % som følge af reduceret præ-systemisk métabolisme.

Ved doser over 8 mg er stigningen i systemisk eksponering for ondansetron dosis større end proportional; dette kan afspejle en vis reduktion i førstepassagemetabolismen ved højere orale doser.

Biotilgængeligheden efter oral administration øges en smule i nærvær af føde, men påvirkes ikke af antacida.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale.

**Reproduktionstoksikologiske studier**Reproduktionstoksikologiske studier udført på rotter og kaniner viste ingen tegn på skadelig effekt på fosteret, når ondansetron blev administreret under organogenesen ved henholdsvis cirka 6 gange og 24 gange den maksimalt anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag, baseret på legemsoverfladeareal.

I studier af embryo-føtal udvikling hos rotter og kaniner modtog drægtige dyr ondansetron i orale doser på henholdsvis op til 15 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag i organogenesen. Bortset fra et let fald i kropsvægten hos moderkaninerne blev der ikke observeret nogen signifikante effekter af ondansetron på moderdyrene eller afkommets udvikling. Doser på 15 mg/kg/dag hos rotter og 30 mg/kg/dag hos kaniner svarer til henholdsvis cirka 6 og 24 gange den maksimalt anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag, baseret på legemsoverfladeareal.

I toksikologiske studier af præ- og postnatal udvikling modtog drægtige rotter orale doser af ondansetron på op til 15 mg/kg/dag fra dag 17 af drægtigheden og frem til fødslen på dag 21. Bortset fra et let fald i moderens kropsvægt blev der ikke observeret toksiske effekter af ondansetron hverken på de drægtige rotter eller på den præ- og postnatale udvikling af afkommet, herunder reproduktiv adfærd i den tilhørende F1-generation. En dosis på 15 mg/kg/dag hos rotter svarer til cirka 6 gange den maksimalt anbefalede humane orale dosis på 24 mg/dag, baseret på legemsoverfladeareal.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i mælken hos rotter, med en mælk:plasma-forhold på 5,2:1.

Et studie på klonede humane hjerte-ionkanaler har vist, at ondansetron har potentiale til at påvirke hjerterepolarisationen via blokering af HERG-kaliumkanaler. I et grundigt QT-studie med raske forsøgspersoner blev der observeret en dosisafhængig forlængelse af QT-intervallet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mannitol (E421)

Silica, kolloid vandfri

Butyleret methacrylatcopolymer

Mannitol granulat (E421)

Crospovidon (Type A)

Aspartam (E 951)

Jordbærsmag (naturidentiske smagsstoffer, naturlige smagsstofkomplekser, majsmaltodextrin og E 1520

propylenglycol)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ondansetron "Stada" 4 mg, 8 mg smeltetabletter er pakket i Aluminium blisterpakninger i ydre karton.

Ondansetron "Stada" 4 mg smeltetabletter

Pakningstørrelse for blister: 2, 4, 6, 10 eller 30 smeltetabletter.

Pakningstørrelse for unit-dose blister: 2×1, 4×1, 6×1, 10×1 eller 30×1 smeltetabletter.

Ondansetron "Stada" 8 mg smeltetabletter

Pakningstørrelse for blister: 2, 4, 6, 10 eller 30 smeltetabletter.

Pakningstørrelse for unit-dose blister: 2×1, 4×1, 6×1, 10×1 eller 30×1 smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

4 mg: 69244

8 mg: 69246

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. oktober 2004 (filmovertrukne tabletter)

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-