

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ondansetron STADA 4 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Ondansetron STADA 8 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 4 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää ondansetronihydrokloridihydraattia vastaten ondansetronia 4 mg.

Yksi 8 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää ondansetronihydrokloridihydraattia vastaten ondansetronia 8 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Laktoosimonohydraatti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Ondansetron Stada 4 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä ”41” yhdellä puolella ja jonka halkaisija on 7,2 mm.

Ondansetron Stada 8 mg kalvopäällysteinen tabletti:

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera ja kalvopäällysteinen tabletti, jossa on merkintä ”42” yhdellä puolella ja jonka halkaisija on 9,2 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito.

Pediatriset potilaat

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu  $\geq 6$  kuukauden ikäisillä lapsilla.

Ondansetron Stada -valmisteen oraalista annostusta postoperatiivisessa pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ei ole tutkittu lapsilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

*Aikuiset*

Syövän hoidon aiheuttama emetogeeninen vaikutus vaihtelee annoksen sekä käytettyjen solunsalpaajakombinaatioiden mukaan. Ondansetron Stada -valmisteen antotapa ja vuorokausiannos, joka vaihtelee 8 mg:sta 32 mg:aan, valitaan hoitotilanteen mukaisesti.

Suosittelun annos suun kautta on 8 mg 1–2 tuntia ennen joko kemoterapiaa tai sädehoitoa. Tämän jälkeen otetaan 8 mg suun kautta 12 tunnin välein enintään 5 vuorokauden ajan.

Voimakkaasti emetogeenisessä kemoterapiassa ondansetronia voidaan ottaa suun kautta enimmillään 24 mg kerta-annoksena yhdessä suun kautta otettavan 12 mg:n deksametasoninatriumfosfaattiannoksen kanssa 1-2 tuntia ennen kemoterapiaa.

Aloitushoidoksi suositellaan Ondansetron Stada -valmisteen antamista peräsuoleen tai injektiona laskimoon.

Ensimmäisen vuorokauden jälkeen ondansetronia voidaan antaa suun kautta tai peräsuoleen vielä 5 vuorokauden ajan solunsalpaajahoidon lopettamisen jälkeen. Suositeltu annos suun kautta on 8 mg kahdesti vuorokaudessa.

#### *Pediatriset potilaat (≥6 kk–17 v)*

Annos solunsalpaajahoidon aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun voidaan laskea kehon pinta-alan (body surface area, BSA) tai painon mukaan (ks. jäljempänä). Painon mukaan laskettuna päivittäinen kokonaisannos on korkeampi kuin BSA:n mukaan laskettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoa saatavilla ondansetronin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoa saatavilla ondansetronin käytöstä lapsilla sädehoidon aiheuttamassa pahoinvoinnissa ja oksentelussa.

#### *Annostelu kehon pinta-alan mukaan:*

Ondansetroni tulee antaa 5 mg/m<sup>2</sup>:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen kerta-annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa 5 päivän ajan (Taulukko 1). Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisille tarkoitettua 32 mg:n annosta.

Taulukko 1. BSA:n mukainen annostelu solunsalpaajahoidoon – lapset iältään ≥ 6 kk ja nuoret

BSA	Päivä 1 <sup>a,b</sup>	Päivät 2–6 <sup>b</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 mg p.o. 12 tunnin kuluttua	2 mg p.o. joka 12. tunti
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 4 mg p.o. 12 tunnin kuluttua	4 mg p.o. joka 12. tunti

<sup>a</sup> Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

<sup>b</sup> Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta

#### *Annostelu painon mukaan:*

Painon mukaan laskettuna päivittäinen kokonaisannos on korkeampi kuin BSA:n mukaan laskettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ondansetroni tulee antaa 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen kerta-annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Kaksi lisäännosta laskimoon voidaan antaa 4 tunnin välein. Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta. Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa 5 päivän ajan (Taulukko 2).

Taulukko 2. Painon mukainen annostelu solunsalpaajahoidoon – lapset iältään ≥ 6 kk ja nuoret

Paino	Päivä 1 <sup>a,b</sup>	Päivät 2–6 <sup>b</sup>
≤ 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg i.v. 4 tunnin välein	2 mg p.o. joka 12. tunti
> 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg i.v. 4 tunnin välein	4 mg p.o. joka 12. tunti

<sup>a</sup> Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

<sup>b</sup> Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

### *Iäkkäät*

Teho ja siedettävyys iältään yli 65-vuotiailla potilailla on samanlainen kuin nuoremmilla aikuisilla, joten tarvetta annostuksen ja antotavan muuttamiseen iäkkäillä potilailla ei ole.

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Muutoksia annostuksessa tai antotavassa ei tarvitse tehdä.

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi pienentynyt ja puoliintumisaika seerumissa pidentynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa ja siksi laskimonsisäistä tai oraalista antotapaa suositellaan.

### *Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta (hidas CYP2D6-entsyymin aktiivisuus)*

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla henkilöillä, joilla sparteiinin ja debrisokiinin aineenvaihdunta on hidastunut. Näin ollen lääkkeen toistuva anto ei altista tähän ryhmään kuuluvia potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista, joten annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

#### *Aikuiset*

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn Ondansetron Stada -valmistetta voidaan antaa 4 - 8 mg suun kautta yksi tunti ennen anestesiaa.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon suositellaan Ondansetron Stada -valmistetta annettavaksi injektiona laskimoon.

#### *Pediatriset potilaat (iältään ≥ 1 kk – 17 v)*

Tutkimuksia ondansetronin annosta suun kautta postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon ei ole tehty. Tähän tarkoitukseen suositellaan hidasta (vähintään 30 sekuntia) injektiota laskimoon.

Kokemukset ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa alle 2-vuotiaille lapsille puuttuvat.

#### *Iäkkäät*

Kokemusta ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa iäkkäillä on rajoitetusti; kuitenkin yli 65-vuotiaat solunsalpaajahoitoa saavat potilaat sietävät hyvin ondansetronia.

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Muutoksia annostuksessa tai antotavassa ei tarvitse tehdä.

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Ondansetronin puhdistuma on merkittävästi vähentynyt ja puoliintumisaika seerumissa pidentynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vakavasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa ja siksi laskimonsisäistä tai oraalista antotapaa suositellaan.

#### *Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta (hidas CYP2D6-entsyymin aktiivisuus)*

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla henkilöillä, joilla sparteiinin ja debrisokiinin aineenvaihdunta on hidastunut. Näin ollen lääkkeen toistuva anto ei altista tähän ryhmään kuuluvia potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista, joten annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeasta hypotoniasta ja tajunnanmenetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Yliherkkyyttä on raportoitu potilailla, joilla on todettu yliherkkyyttä muille selektiivisille 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteille. Hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset tulee hoitaa oireenmukaisesti ja niihin tulee kiinnittää erityistä huomiota yliherkkyysreaktioiden esiasteina.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.1) Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien takykardia -tapauksia ondansetronia käyttäneillä potilailla. Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilailla, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia potilaille, joilla on tai joille saattaa kehittyä QTc-ajan pidentyminen. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia tai jotka käyttävät muita QT-aikaa pidentäviä tai elektrolyyttitasapainoa muuttavia lääkevalmisteita.

Ondansetronilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sydänlihaskemiamia. Joillakin potilailla, erityisesti lääkettä laskimonsisäisesti saaneilla, oireet ilmenivät välittömästi ondansetronin antamisen jälkeen. Potilaita on varoitettava sydänlihaskemian merkeistä ja oireista.

Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen ondansetronin antoa.

Ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden samanaikaisen käytön jälkeen on ilmoitettu esiintyneen serotoniinioireyhtymää (ks. kohta 4.5), Jos potilaan kliininen tila edellyttää samanaikaista hoitoa ondansetronilla ja muilla serotonergisillä lääkkeillä, potilasta tulisi havainnoida asianmukaisesti.

Koska ondansetronin tiedetään hidastavan suolensisällön kulkua paksusuoleessa, on suolitukoksen merkkejä osoittavia potilaita tarkkailtava Ondansetron Stada -valmisteen annon jälkeen.

Ondansetronin käyttö pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn potilaille, joille on tehty kita- ja nielurisan poistoleikkaus, voi peittää piilevän verenvuodon. Siksi tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti ondansetronin annon jälkeen.

#### *Pediatriset potilaat*

Pediatrisia potilaita, jotka saavat ondansetronia maksatoksisten kemoterapia-aineiden kanssa, on seurattava tarkoin mahdollisen maksan toiminnanvajausten varalta.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole todisteita siitä, että ondansetroni aiheuttaa tai estää muiden sen kanssa yleisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliaa. Tutkimuksissa on osoitettu, että ondansetronilla ei ole yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan yhdessä alkoholien, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, tramadolin, morfiinin, lidokaiinin, tiopentaalin tai propofolin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu useiden maksan sytokromi P-450 entsyymien välityksellä: CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2. Johtuen monien metaboloivien entsyymien kyvystä metaboloida ondansetronia entsyymi-inhibiitio tai yhden entsyymien heikentynyt aktiviteetti (esim. CYP2D6:n geneettinen puutos) kompensoituu yleensä muilla entsyymeillä. Tämän seurauksena ondansetronin kokonaispuhdistuma ei merkittävästi muutu eikä annoksen muutos ole tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava, kun ondansetronia annetaan samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa ja/tai lääkkeiden kanssa, jotka aiheuttavat elektrolyyttihäiriöitä. Ondansetronin käyttö sydäntoksisten lääkkeiden (esim. antrasykliinien) kanssa voi lisätä arytmiariskiä (ks. kohta 4.4.).

##### *Apomorfiini*

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeasta hypotoniasta ja tajunnan menetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

##### *Fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini:*

Potilailla, joita hoidettiin voimakkailla CYP3A4-entsyymien indusoijilla (esim. fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini), suun kautta annetun ondansetronin puhdistuma kasvoi ja ondansetronin pitoisuudet veressä laskivat.

##### *Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI- ja SNRI-lääkkeet)*

Ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden, myös serotoniinin selektiivisten takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), samanaikaisen käytön jälkeen on ilmoitettu esiintyneen serotoniinioireyhtymää (oireita ovat mielentilan muuttuminen, autonomisen hermoston epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) (ks. kohta 4.4.).

##### *Tramadoli*

Tiedot pienistä tutkimuksista viittaavat siihen, että ondansetroni saattaa heikentää tramadolin analgeettista tehoa.

Yhteisvaikutustutkimuksia ondansetronilla ja anestesian aikana käytetyillä lääkkeillä ei ole tehty.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Naiset, jotka voivat saada lapsia

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on harkittava ehkäisyä.

##### Raskaus

Epidemiologisista tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella ondansetronin epäillään aiheuttavan orofasiaalisia epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Yhdessä kohorttitutkimuksessa, joka kattoi 1,8 miljoonaa raskautta, ondansetronin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyi huuli- ja/tai suulakihalkion suurentunut riski (3 ylimääräistä tapausta 10 000:ta ondansetronihoitoa saanutta naista kohti; vakioitu suhteellinen riski, 1,24, (95 % CI 1.03–1.48)).

Saatavilla olevat sydämen epämuodostumia koskevat epidemiologiset tutkimukset osoittavat keskenään ristiriitaisia tuloksia. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia.

Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

#### Imetys

Kokeet ovat osoittaneet, että ondansetroni siirtyy imettävillä eläimillä maitoon. Tämän vuoksi imettämistä ei suositella ondansetronia saaville äideille.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Psykomotorisessa testauksessa ondansetroni ei heikennä suoritusta eikä aiheuta sedaatiota. Haitallisia vaikutuksia näihin toimintoihin ei ole ennustettavissa ondansetronin farmakologian perusteella.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmien ja frekvenssien mukaisesti. Frekvenssit määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\,000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset tapahtumat on yleensä määritetty kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

Esiintymistiheys plasebolla on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset tapahtumat on yleensä saatu markkinoille tulon jälkeisen spontaanin haittavaikutusraportoinnin perusteella.

Alla olevat frekvenssit on arvioitu käytettäessä ondansetronin suositettuja annoksia.

#### Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: välittömät yliherkkyysoireet, joskus vakavat, anafylaksia mukaan lukien.

#### Hermosto

Hyvin yleiset: päänsärky.

Melko harvinaiset: kouristukset, liikehäiriöt (mm. ekstrapyramidaalireaktiot, kuten dystoniset reaktiot, okulogyriset kriisit ja dyskinesia)<sup>1</sup>.

Harvinaiset: huimaus, lähinnä nopean i.v. -annostelun yhteydessä.

#### Silmät

Harvinaiset: ohimenevät näköhäiriöt (esim. näön hämärtyminen) pääasiallisesti laskimonsisäisen annon yhteydessä

Hyvin harvinaiset: ohimenevä näön menetys pääasiallisesti laskimonsisäisen annon yhteydessä<sup>2</sup>.

#### Sydän

Melko harvinaiset: rytmihäiriöt, rintakipu, johon saattaa liittyä ST-välin laskua, bradykardia.

Harvinaiset: QTc-ajan pidentyminen (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia).

Tuntematon: sydänlihaskemia (ks. kohta 4.4).

#### Verisuonisto

Yleiset: lämmön tunne tai punastuminen.

Melko harvinaiset: hypotensio.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: hikka.

#### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ummetus.

#### Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: oireeton maksaentsyymiarvojen kohoaminen<sup>3</sup>.

#### Iho ja ihonalainen kudokset

Hyvin harvinaiset: äkillinen toksinen ihottuma, myös toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

<sup>1</sup>Todettu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.

<sup>2</sup>Suurin osa ilmoitetuista näön menetyksistä palautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet sisplatiinia sisältäviä kemoterapia-aineita. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.

<sup>3</sup>Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

#### Pediatriset potilaat

Haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla todettuun.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Ondansetronin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Yleisimmin raportoidut oireet olivat samanlaisia kuin ne, joita on raportoitu suositeltuja annoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Ilmenemismuotoina on raportoitu mm. näköhäiriöitä, vaikeaa ummetusta, hypotensioita ja vasovagaalisia episodeja, joihin on liittynyt ohimenevä toisen asteen eteis-kammiokatkos.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti. EKG-seurantaa suositellaan yliannostapauksissa.

### Pediatriset potilaat

12 kk:n - 2 vuoden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla on raportoitu tahattoman, suun kautta otetun ondansetronin yliannostuksen jälkeen (arvioitu annos yli 4 mg/kg) pediatria potilastapauksia, joissa oirekuva vastaa serotoniinioireyhtymää.

### Hoito

Ondansetronille ei ole erityistä vastalääkettä. Sen vuoksi tapauksissa, joissa epäillään ondansetronin yliannostusta, potilaille tulisi antaa sopivaa oireenmukaista tukihoidoa.

Jatkohoito sovitetaan kliinisen tilan mukaan tai Myrkytystietokeskuksen antamien ohjeiden mukaan.

Oksetusjuuren käyttöä ondansetronin yliannostuksen hoidossa ei suositella, koska sille tuskin saadaan vastetta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen johdosta.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: serotoniiniantagonistit.

ATC-koodi: A04AA01

### Vaikutusmekanismi

Ondansetroni on voimakas ja selektiivinen 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisti. Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvainten hoitoon käytetyt kemoterapia-aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-hydroksitryptamiinin vapautumista ohutsuolessa, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosäikeitä 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen.

Vagusken afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-hydroksitryptamiinin vapautumista area postremaassa, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla. Tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin välityksellä. Näin ollen ondansetronin vaikutus sytotoksisen kemoterapian ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa todennäköisesti perustuu 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonismille sekä perifeerisen että keskushermoston neuroneissa. Vaikutusmekanismit postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa eivät ole tiedossa, mutta yhteisiä neurofarmakologisia ratoja sytotoksisen kemoterapian indusoiman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa todennäköisesti on.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuuksia.

### *QT-ajan pidentyminen*

Ondansetronin vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja positiivisesti kontrolloidussa (moksifloksasiini) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 58 terveellä aikuisella miehellä ja naisella. Ondansetronia annettiin 8 mg ja 32 mg 15 minuutin kuluessa infuusiona laskimoon. Suurimmalla tutkitulla 32 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 (21,5) millisekuntia. Pienimmällä tutkitulla 8 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen oli 5,8 (7,8) millisekuntia lähtötasokorjauksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa ei todettu yli 480 millisekunnin QTc-aikoja eikä yli 60 millisekunnin QTc-ajan pitenemisiä. PR:n tai QRS:n kestossa ei havaittu merkittäviä muutoksia.

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Pediatriiset potilaat*

#### *Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu*

Ondansetronin tehoa syövän kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa arvioitiin randomoidussa kaksoissokkotutkimuksessa 415 potilaalla iältään 1–18 vuotta (S3AB3006). Kemoterapiapäivinä potilaat saivat joko ondansetronia 5 mg/m<sup>2</sup> i.v. + 8–12 tunnin kuluttua 4 mg p.o. tai ondansetronia 0,45 mg/kg i.v. + 8–12 tunnin kuluttua plaseboa p.o. Oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä 49 %:lla potilaista annostuksella 5 mg/m<sup>2</sup> i.v + ondansetroni 4 mg p.o. ja 41 %:lla annostuksella 0,45 mg/kg i.v. + plasebo p.o. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 3 päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Randomoidussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (S3AB4003) 438 potilaalla iältään 1–17 vuotta oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä

- 73 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin laskimoon annoksella 5 mg/m<sup>2</sup> yhdessä 2-4 mg p.o. deksametasonin kanssa.
- 71 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin siirappina annoksella 8 mg + 2–4 mg p.o. deksametasonia kemoterapiapäivinä.



Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiiirappia kahdesti päivässä 2 päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Ondansetronin tehoa tutkittiin 75 lapsella iältään 6–48 kuukautta avoimessa, ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa (S3A40320). Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n annosta ondansetronia laskimoon, annettuna 30 min ennen solunsalpaajahoidon aloitusta ja sen jälkeen 4 ja 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Oksentelu saatiin kokonaan kuriin 56 %:lla potilaista.

Toisessa avoimessa ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa (S3A239) tutkittiin laskimoon annetun 0,15 mg/kg:n ondansetroniannoksen ja sen jälkeen suun kautta annetun kahden ondansetroniannoksen (4 mg < 12-vuotiaille lapsille ja 8 mg ≥ 12-vuotiaille lapsille) tehoa (lapsia kaikkiaan 28). Oksentelu saatiin kokonaan kuriin 42 %:lla potilaista.

#### *Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy*

Ondansetronin kerta-annoksen tehoa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin randomoidussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 670 lapsella iältään 1-24 kuukautta (hedelmöityksen jälkeinen ikä ≥ 44 viikkoa, paino ≥ 3 kg). Tutkimukseen otetuille potilaille oli tarkoitus tehdä elektiivinen kirurginen toimenpide yleisanestesiassa ja heillä oli ASA-status ≤ III. Ondansetronin kerta-annos 0,1 mg/kg annettiin 5 minuutin kuluessa anestesian induktiosta. Se osa potilaista, jolle tuli ainakin yksi pahoinvointikohtaus 24 tunnin seuranta-ajan kuluessa, oli suurempi plaseboa saaneilla potilailla verrattuna ondansetronia saaneisiin potilaisiin (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Neljä plasebokontrolloitua, kaksoissokkotutkimusta on tehty 1469:llä mies- ja naispuolisilla potilailla (2–12 vuotta), joille tehtiin toimenpide yleisanestesiassa. Potilaat randomoitiin joko ondansetronin i.v. kerta-annokselle (0,1 mg/kg 40 kg tai sitä vähemmän painaville lapsipotilaille, 4 mg yli 40 kg painaville lapsipotilaille; potilaiden lukumäärä = 735) tai plasebolle (potilaiden lukumäärä = 734). Tutkimuslääke annettiin vähintään 30 sekunnin kuluessa, välittömästi ennen anestesian induktiota tai heti sen jälkeen. Ondansetroni oli merkitsevästi tehokkaampi kuin plasebo ehkäisemään pahoinvointia ja oksentelua. Näiden tutkimusten tulokset esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito lapsipotilailla – hoitovaste 24 tunnin aikana

Tutkimus	Päätepiste	Ondansetroni%	Plasebo%	p-arvo
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	ei pahoinvointia	64	51	0,004
S3GT11	ei oksentelua	60	47	0,004

CR = ei pahoinvointikohtauksia, ei varalääkkeen tarvetta eikä tutkimuksesta vetäytymistä

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Suun kautta annettuna ondansetronin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1,5 tunnissa. Keskimääräinen biologinen hyötyosuus terveillä miespuolisilla koehenkilöillä on noin 55–60 % 8 mg:n tabletin kerta-annoksen jälkeen. Ondansetronin eliminoituminen on samanlainen sekä suun kautta että laskimonsisäisesti tapahtuneen annon jälkeen ja eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia, joskin tämä saattaa iäkkäillä henkilöillä pitkeytyä noin 5 tuntiin.

Lääke metaboloituu huomattavassa määrin ja metaboliitit erittyvät ulosteissa ja virtsassa. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 70 - 76 %. CYP2D6 entsyymien (debrisoikiinipolymorfismi) puuttuminen ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan. Ondansetronin farmakokinetiikka ei muutu käytettäessä toistuvia annoksia.

#### Erityispotilasryhmät

### *Sukupuoli*

Sukupuolten välisiä eroja on todettu ondansetronin farmakokinetiikassa. Suun kautta annettuna ondansetroni imeytyy nopeammin ja suuremmassa määrin naisilla. Naisilla kokonaispuhdistuma ja jakautumistilavuus ovat pienemmät.

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma >15 ml/min), sekä systeeminen puhdistuma että jakautumistilavuus ovat pienentyneet i.v.-annon jälkeen. Tästä on seurauksena lievä eliminaation puoliintumisajan kasvu (5,4 h), mikä ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävä. Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä säännöllistä hemodialyysia vaativilla potilailla tehty tutkimus osoitti ondansetronin farmakokinetiikan olevan olennaisesti muuttumaton i.v.-annon jälkeen.

### *Heikentynyt maksan toiminta*

Potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt, ondansetronin systeeminen puhdistuma on huomattavasti pienentynyt ja eliminaation puoliintumisajat pidentyneet (15 - 32 h).

### *Pediatriiset potilaat (iältään 1 kk – 17 vuotta)*

Lapsipotilailla iältään 1–4 kuukautta (n = 19), joille tehtiin kirurginen toimenpide, puhdistuma suhteutettuna kehon painoon oli noin 30 % hitaampi kuin 5–24 kuukauden ikäisillä lapsilla (n = 22), mutta verrattavissa 3–12-vuotiaisiin potilaisiin. Puoliintumisaika ikäryhmässä 1–4 kk oli keskimäärin 6,7 tuntia verrattuna 2,9 tuntiin ikäryhmissä 5–24 kk ja 3–12 vuotta. Farmakokineettisten parametrien erot ikäryhmässä 1–4 kk voidaan osittain selittää vastasyntyneiden ja pikkulasten suuremmalla kehon prosentuaalisella vesimäärällä ja ondansetronin tapaisen vesiliukoisen lääkkeen suuremmalla jakautumistilavuudella.

Tutkimuksessa, jossa oli 3–12-vuotiaita yleisanestesiassa leikattuja potilaita, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot olivat pienemmät verrattuna aikuisten arvoihin. Molemmat parametrit kasvoivat lineaarisesti painon myötä ja 12 vuoden ikään mennessä lähestyivät nuorten aikuisten arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehon painoon, näiden parametrien arvot olivat samanlaiset eri ikäryhmissä. Painon mukainen annostus korvaa iästä johtuvat muutokset ja normalisoi systeemisen altistuksen lapsipotilailla.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 428 henkilöllä (syöpäpotilaita, kirurgisia potilaita ja terveitä vapaaehtoisia, jotka olivat iältään 1 kuukaudesta 44 vuoteen) ondansetronin laskimonsisäisen annon jälkeen. Analyysin perusteella ondansetronin systeeminen altistus (AUC) oraalisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisten altistukseen, paitsi 1-4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. Jakautumistilavuus oli suhteessa ikään, ja se oli pienempi aikuisilla kuin vauvoilla ja lapsilla. Puhdistuma oli suhteessa painoon, mutta ei ikään, paitsi 1–4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. On vaikea tehdä johtopäätöksiä, onko kyseessä puhdistuman lisääntyminen suhteessa ikään 1–4 kuukautisilla vauvoilla vai onko kyseessä ryhmän sisäinen vaihtelu tämän ikäryhmän tutkimushenkilöiden pienestä määrästä johtuen. Koska alle 6 kuukauden ikäiset potilaat saavat vain kerta-annoksen leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon, alentuneella puhdistumalla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

### *Iäkkäät*

Varhaisen vaiheen 1 tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä osoittivat, että iän myötä ondansetronin puhdistuma pienenee hieman ja puoliintumisaika pitenee. Vaihtelu tutkimushenkilöiden välillä oli kuitenkin suurta ja jolloin nuorten (< 65-vuotiaat) ja iäkkäiden (≥ 65-vuotiaat) henkilöiden farmakokineettisten parametrien arvot olivat merkittävin osin samaa luokkaa. Kliinisissä tutkimuksissa, jotka koskivat solunsalpaajahoidon aiheuttamia pahoinvointia ja oksentelua, nuorten ja iäkkäiden syöpäpotilaiden hoidon turvallisuudessa tai tehossa ei kokonaisuudessaan todettu sellaisia eroja, joiden perusteella iäkkäille olisi suositeltavaa erilaista annostusta.

Plasman ondansetronipitoisuuteen ja altistus-vasteeseen perustuvan tuoreen mallinnuksen mukaan vaikutus QTcF-arvoon on ennustettavasti suurempi ≥ 75-vuotiailla potilailla kuin nuorilla aikuisilla.

Yli 65-vuotiaille ja yli 75-vuotiaille potilailla on annettu erityiset annostusohjeet koskien ondansetronin laskimonsisäistä annostelua.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kloonatuilla sydämen ionikanavilla tehty tutkimus on osoittanut, että ondansetroni voi vaikuttaa sydämen polarisaatioon salpaamalla HERG-kanavia. Varmuutta tämän löydöksen kliinisestä merkityksestä ei ole.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Laktoosimonohydraatti  
Selluloosa, mikrokiteinen  
Esigelatinoitu tärkkelys  
Magnesiumstearaatti

#### *Tabletin kalvopäällys*

Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Hydroksipropyyliselluloosa  
Propyleeniglykoli  
Sorbitaanimonooleaatit  
Sorbiinihappo  
Vanilliini  
Kinoliininkeltainen (E104)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Al/PVC läpipainopakkaus.

4 mg: 2, 4, 6, 9, 10, 14, 15, 18, 20, 27, 28, 30, 50, 56, 60, 100 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

8 mg: 2, 4, 5, 6, 9, 10, 14, 15, 18, 20, 27, 28, 30, 50, 56, 60, 100 ja 500 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

4 mg: 18717  
8 mg: 18722

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.4.2005  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.5.2010

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.1.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron STADA 4 mg filmdragerad tablett  
Ondansetron STADA 8 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 4 mg filmdragerad tablett innehåller ondansetronhydrokloridihydrat motsvarande 4 mg ondansetron.

En 8 mg filmdragerad tablett innehåller ondansetronhydrokloridihydrat motsvarande 8 mg ondansetron.

Hjälpämne med känd effekt:

Laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Ondansetron Stada 4 mg filmdragerad tablett:

Ljusbult, rund, bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "41" på den ena sidan. Tablettens diameter är 7,2 mm.

Ondansetron Stada 8 mg filmdragerad tablett:

Ljusbult, rund, bikonvex filmdragerad tablett, präglad med "42" på den ena sidan. Tablettens diameter är 9,2 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller strålbehandling.

Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar (PONV).

Pediatrik population

Illamående och kräkningar inducerad av kemoterapi (CINV) hos barn  $\geq$  6 månader gamla.

Inga studier har utförts för användning av oralt administrerat Ondansetron Stada för profylax av PONV hos barn.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller strålbehandling

*Vuxna*

Den emetogena effekten av cancerbehandling varierar beroende på dosering och kombinationer av kemoterapeutika. Ondansetron Stadas administreringsväg och dygnsdos, som varierar mellan 8 och 32 mg, väljs enligt den terapeutiska situationen.

Rekommenderad peroral dos är 8 mg som tas 1 till 2 timmar före kemoterapi eller strålbehandling, följt av 8 mg peroralt var 12:e timme i maximalt 5 dagar.

För högemetogen kemoterapi kan en engångsdos på upp till 24 mg ondansetron användas tillsammans med 12 mg peroralt dexametasonnatriumfosfat, 1 till 2 timmar före kemoterapin.

Som initialbehandling rekommenderas rektal eller intravenös administrering av Ondansetron Stada.

Efter de första 24 timmarna kan peroral eller rektal administrering av ondansetron fortsätta i upp till 5 dagar efter genomförd kemoterapi. Rekommenderad peroral dos är 8 mg som tas 2 gånger dagligen.

#### *Pediatrisk population (≥ 6 månader – 17 år)*

Dosen för behandling av CINV kan beräknas baserat på kroppsyta (body surface area, BSA) eller vikt (se nedan). Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med doser baserade på BSA (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier om användning av ondansetron för prevention av fördröjt eller ihållande kemoterapiinducerat illamående och kräkningar. Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier om användning av ondansetron för strålbehandlingsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

#### *BSA-baserad dosering:*

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös engångsdos om 5 mg/m<sup>2</sup>. Den intravenösa engångsdosen får ej överskrida 8 mg.

Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (Tabell 1). Den totala dosen under 24 timmar får ej överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 1. BSA-baserad dosering för kemoterapi – barn ≥ 6 månader och ungdomar

BSA	Dag 1 <sup>a,b</sup>	Dag 2–6 <sup>b</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 mg p.o. efter 12 timmar	2 mg p.o. var 12:e timme
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 4 mg p.o. efter 12 timmar	4 mg p.o. var 12:e timme

<sup>a</sup> Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

<sup>b</sup> 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 (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos om 0,15 mg/kg. Den intravenösa engångsdosen får ej överskrida 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4-timmars intervall. Den totala dosen under 24 timmar får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg. Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan fortgå i upp till 5 dagar (Tabell 2).

Tabell 2. Viktbaserad dosering vid kemoterapi – barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1 <sup>a,b</sup>	Dag 2–6 <sup>b</sup>
≤ 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg i.v. med 4 timmars mellanrum	2 mg p.o. var 12:e timme

> 10 kg	ad 3 x 0,15 mg/kg i.v. med 4 timmars mellanrum	4 mg p.o. var 12:e timme
---------	---	--------------------------

<sup>a</sup> Den intravenösa dosen får ej överskrida 8 mg.

<sup>b</sup> Den totala dosen under 24 timmar får ej överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

#### *Äldre*

Effekt och tolerans hos patienter över 65 års ålder liknar den hos yngre vuxna, så det finns inget behov av att ändra dosering och administreringsätt hos äldre patienter.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen justering av dosering eller administreringsätt är nödvändig.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med måttligt till kraftigt nedsatt leverfunktion är clearance av ondansetron signifikant lägre och halveringstid i serum signifikant förlängd. Den totala dygnsdosen bör ej överstiga 8 mg hos dessa patienter och därför rekommenderas intravenös eller peroral administrering.

#### *Patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism (långsam CYP2D6-aktivitet)*

Halveringstiden för eliminering av ondansetron är inte förändrad hos patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism. Upprepad dosering ger därför inte högre exponering hos denna grupp än hos normalpopulationen. Ingen ändring av dosering är därmed nödvändig.

#### Postoperativt illamående och kräkningar (PONV)

##### *Vuxna*

För prevention av PONV kan Ondansetron Stada 4–8 mg ges peroralt 1 timme före anestesi.

För behandling av PONV rekommenderas intravenös administrering av Ondansetron Stada.

##### *Pediatrisk population (i åldern ≥ 1 månad – 17 år)*

Inga studier har utförts på användning av peroralt ondansetron som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar. I detta fall rekommenderas långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder).

Det saknas data på användning av ondansetron vid behandling av PONV hos barn under 2 år.

##### *Äldre*

Erfarenheten av ondansetron som profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar är begränsad för patienter över 65 år. Vid kemoterapi tolereras emellertid ondansetron väl av dessa patienter.

##### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen justering av dosering eller administreringsätt är nödvändig.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Vid måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion är clearance för ondansetron signifikant minskad och halveringstiden i serum signifikant förlängd. Den totala dygnsdosen bör ej överstiga 8 mg hos dessa patienter och därför rekommenderas intravenös eller peroral administrering.

##### *Patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism (långsam CYP2D6-aktivitet)*

Halveringstiden för eliminering av ondansetron är inte förändrad hos patienter med långsam spartein/debrisokinmetabolism. Upprepad dosering ger därför inte högre exponering hos denna grupp än hos normalpopulationen. Ingen ändring av dosering är därmed nödvändig.

### **4.3 Kontraindikationer**

Rapporter om kraftig hypotoni och medvetslöshet har förekommit när ondansetron administrerades tillsammans med apomorfinhydroklorid. Därför är samtidig användning med apomorfin kontraindicerad.

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

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Överkänslighetsreaktioner har förekommit hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonister. Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma detta som ett förstadium till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron orsakar en dosberoende förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5.1). Dessutom har det efter marknadsföringsgodkännandet rapporterats om fall av Torsades de pointes hos patienter som använt ondansetron. Undvik användning av ondansetron hos patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc-tiden, inklusive till patienter med elektrolytrubbningar, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Fall av myokardis kemi 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 myokardis kemi.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetron administreras.

Efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel har det förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonin syndrom (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverad rekommenderas lämplig observation av patienten.

Då ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör patienter med tecken på tarmobstruktion övervakas efter tillförsel av Ondansetron Stada.

Som profylax mot illamående och kräkning efter adenotonsillär kirurgi kan ondansetron maskera dold blödning. Dessa patienter skall därför noga övervakas efter administrering av ondansetron.

#### *Pediatrik population*

Pediatrika patienter som får ondansetron samtidigt med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant för eventuell nedsatt leverfunktion.

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det finns inga belegg för att ondansetron vare sig inducerar eller inhiberar metabolismen av andra läkemedel som vanligen administreras samtidigt. Specifika studier har visat att det inte finns några interaktioner när ondansetron ges samtidig med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450-enzym: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. På grund av mängden enzym kapabla att metabolisera ondansetron, kompenseras enzymhämmning eller minskad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetisk CYP2D6-brist) normalt av andra enzym och förändring av totalt clearance och behovet av dosjustering förväntas vara liten.



Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar. Samtidig användning av ondansetron och kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

#### *Apomorfin*

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

#### *Fenytoin, karbamazepin och rifampicin:*

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

#### *Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)*

Efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI) har det förekommit rapporter som beskriver patienter med serotonin syndrom (som omfattar förändrat sinnestillstånd, autonom instabilitet och neuromuskulära symtom) (se avsnitt 4.4).

#### *Tramadol*

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

Inga interaktionsstudier om ondansetron och läkemedel som använts under anestesi har genomförts.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska överväga att använda preventivmedel.

### Graviditet

Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka orofaciala missbildningar 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 har inte visat några direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska biverkningar.

Ondansetron får inte användas under den första graviditetstrimestern.

### Amning

Studier visar att ondansetron passerar över i modersmjölk hos digivande djur. Därför rekommenderas att kvinnor som behandlas med ondansetron inte ska amma.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

I psykomotoriska studier påverkar inte ondansetron prestation och har ej heller sederande effekt. Inga negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan förutsägas utifrån de farmakologiska egenskaperna för ondansetron.

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna listas enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Data

om mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar.

Förekomsten i placebogrunder har beaktats. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapportering efter marknadsföring.

Följande frekvenser är en uppskattning vid användning av rekommenderade doser av ondansetron.

#### Immunsystemet

Sällsynta: omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi.

#### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk.

Mindre vanliga: krampanfall, rörelsestörningar inklusive extrapyramidala reaktioner (såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi)<sup>1</sup>.

Sällsynta: yrsel, huvudsakligen vid snabb i.v.-administrering.

#### Ögon

Sällsynta: övergående visuella förändringar (t.ex. dimsyn), huvudsakligen vid i.v.-administrering

Mycket sällsynta: övergående blindhet, huvudsakligen vid i.v.-administrering<sup>2</sup>.

#### Hjärtat

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

Sällsynta: QTc-förlängning (inklusive Torsades de Pointes).

Ingen känd frekvens: myokardis kemi (se avsnitt 4.4).

#### Blodkärl

Vanliga: upplevelse av värmekänsla och flush.

Mindre vanliga: hypotension.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: hicka.

#### Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning.

#### Lever och gallvägar

Mindre vanliga: asymtomatiskt förhöjda leverfunktionsvärden<sup>3</sup>.

#### Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: akut toxiskt eksem, även toxisk epidermal nekrolys.

<sup>1</sup>Har observerats utan bestående kliniska följd tillstånd.

<sup>2</sup>Största delen av rapporterade fall av synförlust är oftast övergående inom 20 minuter. De flesta patienterna hade fått kemoterapeutiska medel innehållande cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

<sup>3</sup>Detta var vanligt hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

#### *Pediatrik population*

Biverkningsprofilen hos barn och unga var jämförbar med den 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Det finns endast begränsad erfarenhet av 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 bl.a. visuella förändringar, svår förstoppning, hypotension samt vasovagala episoder med övergående AV-block II.

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

### Pediatrisk population

Pediatriska fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats efter oavsiktlig peroral överdosering av ondansetron (uppskattat intag som överstiger 4 mg/kg) hos spädbarn och barn i åldern 12 månader till 2 år.

### Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron. Därför ska adekvat symptomatisk och understödjande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering med ondansetron.

Fortsatt behandling anpassas efter det kliniska tillståndet eller enligt instruktionerna från Giftinformationscentralen.

Användning av kräkrot för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas ej, eftersom ondansetrons antiemetiska effekt gör att sannolikheten att patienten svarar på behandlingen är liten.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: serotonin (5-HT<sub>3</sub>)-receptorantagonister  
ATC-kod: A04AA01

### Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och selektiv 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonist. Den specifika verkningsmekanismen för kontrollen av illamående och kräkningar är inte känd.

### Farmakodynamiska effekter

Kemoterapeutika och strålbehandling kan inducera frisättning av 5-HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala afferenta nerver via 5-HT<sub>3</sub>-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 kräkning. Ondansetrons antiemetiska effekt vid illamående och kräkning till följd av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling kan därmed sannolikt förklaras av 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonism i neuron belägna i både perifera och centrala nervsystemet. Ondansetrons verkningsmekanismer vid postoperativt illamående

och kräkning är okända, men de kan ha samma neurofarmakologiska banor som vid illamående och kräkning inducerade av cytotoxisk kemoterapi.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin.

### *QT-förlängning*

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossover-studie med positiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska män och kvinnor. I studien administrerades ondansetron i doser om 8 mg och 32 mg som intravenös infusion under 15 minuter. Vid den högsta testade dosen på 32 mg, var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 19,6 (21,5) millisekunder. Vid den lägsta testade dosen på 8 mg var den största genomsnittliga (övre gräns på 90 % CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) millisekunder. I studien registrerades inga QTc-mätningar större än 480 millisekunder och ingen QTc-förlängning var större än 60 millisekunder. Inga betydande förändringar observerades i PR- eller QRS-längden.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Pediatrik population*

##### *Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapibehandling*

Effekten av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapibehandling av cancer utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar patienterna erhöll kemoterapi fick de antingen ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> intravenöst och ondansetron 4 mg peroralt efter 8–12 timmar, eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst och placebo peroralt efter 8 till 12 timmar. Fullständig behandlingskontroll av kräkningarna på kemoterapins värsta dag uppnåddes till 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> intravenöst och ondansetron 4 mg peroralt) och 41 % (0,45 mg/kg intravenöst och placebo peroralt). Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen under 3 dagar. Det var ingen skillnad i den totala incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

En dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldrarna 1 till 17 år visade fullständig behandlingskontroll av kräkningar på kemoterapins värsta dag hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m<sup>2</sup> samtidigt med 2-4 mg peroralt dexametason
- 71 % av patienterna när ondansetron gavs som en oral suspension i en dos på 8 mg + 2-4 mg peroralt dexametason de dagar kemoterapi erhöles.

Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen under 2 dagar. Det var ingen skillnad i den totala incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron undersöktes hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader i en öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A40320). Alla barn fick tre doser ondansetron 0,15 mg/kg intravenöst som gavs 30 minuter före påbörjad kemoterapi och därefter 4 respektive 8 timmar efter den första dosen. Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 56 % av patienterna.

En annan öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A239) undersökte effekten av en intravenös dos ondansetron på 0,15 mg/kg följt av två perorala doser ondansetron på 4 mg hos barn < 12 år och 8 mg hos barn ≥ 12 år (totalt antal barn, n=28). Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 42 % av patienterna.

##### *Profylax vid postoperativt illamående och kräkningar (PONV)*

Effekten av en enkeldos ondansetron som profylax vid postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie hos 670 barn i åldrarna 1-24 månader (ålder efter konception ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att

genomgå elektiv kirurgi med generell anestesi och hade ASA-status  $\leq$  III. En enkeldos ondansetron på 0,1 mg/kg gavs inom 5 minuter efter induktion av anestesi. Andelen patienter som fick minst en episod av illamående under utvärderingsperioden på 24 timmar (ITT) var större för de som stod på placebo jämfört med de som fick ondansetron (28 % vs 11 %,  $p < 0,0001$ ).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier inkluderade 1 469 manliga och kvinnliga patienter (i åldrarna 2 till 12 år) som fick generell anestesi. Patienterna randomiserades till antingen intravenösa enkeldoser av ondansetron (0,1 mg/kg till barn som vägde 40 kg eller mindre och 4 mg till barn som vägde mer än 40 kg. Antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734).

Studieläkemedlet gavs under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter anestesiinduktion. Ondansetron var signifikant mer effektivt att förebygga illamående och kräkningar än placebo. Resultaten av dessa studier summeras i tabell 3.

Tabell 3. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn – Behandlings svar 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

Maximal plasmakoncentration av ondansetron uppnås cirka 1,5 timme efter oral administrering. Genomsnittliga biotillgängligheten hos friska manliga försökspersoner, efter administrering av en engångsdos om 8 mg som tablett, är ungefär 55 till 60 %. Elimineringen av ondansetron är likartad både efter oral och intravenös administrering, med en elimineringshalveringstid på cirka 3 timmar, även om detta kan förlängas till cirka 5 timmar hos äldre personer.

Läkemedlet metaboliseras i betydande grad och metaboliterna utsöndras i avföring och urin. Plasmaproteinbindningen är 70–76 %. Frånvaro av enzymet CYP2D6 (debrisokinpolymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron. De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron är oförändrade vid upprepad dosering.

### Särskilda patientgrupper

#### *Kön*

Könsskillnader konstaterades i farmakokinetiken av ondansetron. Kvinnor uppvisade en större hastighet och grad av absorption av ondansetron efter oral dos samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $> 15$  ml/min) är både systemisk clearance och distributionsvolym reducerad efter intravenös administrering vilket resulterar i en lätt, kliniskt insignifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion som behövde regelbunden hemodialys var farmakokinetiken av ondansetron väsentligen oförändrad efter i.v.-administrering.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med svår leverfunktionsnedsättning är systemisk clearance av ondansetron markant reducerad med förlängd eliminationshalveringstid (15–32 timmar).

#### *Pediatrik population (från 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 månaders ålder rapporterades vara genomsnittligen 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersintervallen 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar för patientgruppen 1 till 4 månaders ålder 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 pediatrika patienter i åldern 3 till 12 år som genomgick 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 vid 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 kompenserar åldersrelaterade förändringar och normaliserar systemisk exponering hos pediatrika patienter.

En populationsfarmakokinetisk analys gjordes på 428 personer (cancerpatienter, kirurgipatienter och friska frivilliga i åldern 1 månad till 44 år) efter intravenös administrering av ondansetron. Utifrån denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) av ondansetron efter peroral eller intravenös dosering hos barn och ungdomar jämförbar med vuxna, med undantag av spädbarn i åldrarna 1–4 månader. Distributionsvolymen var relaterad 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 slutsatser om huruvida det är en ytterligare minskning av clearance i förhållande till ålder hos spädbarn i åldern 1–4 månader, eller bara normala variationer inom gruppen på grund av det låga antalet studerade personer i denna åldersgrupp. Eftersom patienter yngre än 6 månader bara kommer att få en engångsdos för att förebygga postoperativt illamående och kräkningar, är en minskad clearance troligen inte kliniskt relevant.

#### *Äldre*

I tidiga fas I-studier på friska äldre försökspersoner observerades en liten åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron. Men den breda interindividuell variationen resulterade i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan unga (< 65 år) och äldre patienter (≥ 65 år) och det observerades inga generella skillnader i säkerhet eller effekt mellan behandlingen av unga och äldre cancerpatienter inskrivna i kliniska prövningar för CINV för att stödja en annan doseringsrekommendation för äldre.

Enligt en aktuell modellering baserad på ondansetronkoncentrationen i plasma och exponering-respons är en större effekt på QTcF att förvänta i patienter ≥ 75 år jämfört med unga vuxna. Specifik doseringsinformation tillhandahålls för äldre patienter över 65 respektive över 75 års ålder för intravenös tillförsel av ondansetron.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

En studie genomförd med klonade hjärtjonkanaler har visat att ondansetron kan påverka hjärtats polarisering genom att blockera HERG-kanaler. Det finns ingen säkerhet om den kliniska betydelsen av detta fynd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

### *Tabletkärna*

Laktosmonohydrat  
Mikrokristallin cellulosa  
Pregelatiniserad stärkelse  
Magnesiumstearat

### *Filmdragering*

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Hydroxipropylcellulosa  
Propylenglykol  
Sorbitanmonooleat  
Sorbinsyra  
Vanillin  
Kinolingult (E104)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Al/PVC-blisterförpackning.

4 mg: 2, 4, 6, 9, 10, 14, 15, 18, 20, 27, 28, 30, 50, 56, 60, 100 och 500 filmdragerade tabletter.

8 mg: 2, 4, 5, 6, 9, 10, 14, 15, 18, 20, 27, 28, 30, 50, 56, 60, 100 och 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
D-61118 Bad Vilbel  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

4 mg: 18717

8 mg: 18722

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 5 april 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 21 maj 2010

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

21.1.2022