

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ondansetron Bluefish 4 mg tabletter, filmdrasjerte
Ondansetron Bluefish 8 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ondansetron Bluefish 4 mg tabletter, filmdrasjerte:
Hver tablett inneholder 4 mg ondansetron (som hydrokloriddihydrat 5 mg)

Ondansetron Bluefish 8 mg tabletter, filmdrasjerte:
Hver tablett inneholder 8 mg ondansetron (som hydrokloriddihydrat 10 mg)

Hjelpestoffer: Laktosemonohydrat, henholdsvis 46 mg og 92 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Ondansetron Bluefish 4 mg tabletter, filmdrasjerte:
Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett, merket med 4 på den ene siden og glatt på den andre siden.

Ondansetron Bluefish 8 mg tabletter, filmdrasjerte:
Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett, merket med 8 på den ene siden og glatt, med delestrek på midten.
Delestreken er kun for å lette delingen som gjør det enklere å svelge tablett, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ondansetron er indisert til behandling av kvalme og oppkast forårsaket av cytotoksisk kjemoterapi og strålebehandling, og til å forebygge og behandle postoperativ kvalme og oppkast.

Pediatrisk populasjon:

Behandling av kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi hos barn i alderen ≥ 6 måneder.

Forebygging og behandling av postoperativ kvalme og oppkast hos barn i alderen ≥ 1 måned.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Oral bruk.

Passende styrker og legemiddelformer er tilgjengelige for de ulike doseringsregimene.

Kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi og strålebehandling

Voksne

Det emetogene potensialet av cancerterapi varierer avhengig av dosering og hvilke kombinasjoner av kjemoterapi og strålebehandling som anvendes. Administrasjonsvei og dosering av ondansetron bør være fleksible og bestemmes ut i fra følgende anbefalinger:

Emetogen kjemoterapi og strålebehandling

Ondansetron kan administreres enten peroralt eller intravenøst til pasienter som får emetogen kjemoterapi eller strålebehandling.

De fleste pasienter som får emetogen kjemoterapi eller strålebehandling bør gis ondansetron intravenøst umiddelbart før kuren. Deretter gis 8 mg peroralt hver 12. time.

Ved peroral administrering: 8 mg 1-2 timer før behandling, etterfulgt av 8 mg etter 12 timer.

For å beskytte mot forsinket eller forlenget emese etter de første 24 timene, bør peroral eller rektal behandling med ondansetron i forbindelse med deksametasonbehandling fortsette i inntil 5 dager etter avsluttet kur. Anbefalt dosering ved peroral administrering er 8 mg to ganger daglig.

Høyemetogen kjemoterapi

Til pasienter som får høy emetogen kjemoterapi, f.eks. høydose-cisplatin, kan ondansetron administreres intravenøst.

For å beskytte mot forsinket eller forlenget emese etter de første 24 timene, bør peroral administrasjon av ondansetron fortsette i inntil 5 dager etter avsluttet kur. Anbefalt dosering ved peroral administrering er 8 mg to ganger daglig.

Pediatrisk populasjon:

Kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi hos barn i alderen ≥ 6 måneder og ungdom

Dosen ved kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi kan beregnes ut fra kroppsoverflate (BSA) eller vekt, se nedenfor. Vektbasert dosering gir høyere total døgndose sammenlignet med BSA-basert dosering, se pkt. 4.4 og 5.1.

Dosering etter BSA:

Ondansetron bør administreres umiddelbart før kjemoterapi som en intravenøs enkeltdose på 5 mg/m².

Den intravenøse dosen skal ikke overskride 8 mg.

Peroral dosering kan starte tolv timer senere og kan fortsette i inntil 5 dager. Se tabell 1 nedenfor.

Total døgndose skal ikke overskride voksendosen på 32 mg.

Tabell 1: BSA-basert dosering ved kjemoterapi – Barn i alderen ≥ 6 måneder og ungdom

BSA	Dag 1 ^{a,b}	Dag 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. 2 mg mikstur eller tablett etter 12 timer	2 mg mikstur eller tablett hver 12. time
> 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. 4 mg mikstur eller tablett etter 12 timer	4 mg mikstur eller tablett hver 12. time

a Den intravenøse dosen skal ikke overskride 8 mg.

b Total døgndose skal ikke overskride voksendosen på 32 mg.

Dosering etter kroppsvekt:

Vektbasert dosering gir høyere total døgndose sammenlignet med BSA-basert dosering, se pkt. 4.4 og 5.1.

Ondansetron bør administreres umiddelbart før kjemoterapi som en intravenøs enkeltdose på 0,15 mg/kg. Den intravenøse dosen skal ikke overskride 8 mg.

Det kan gis ytterligere to intravenøse doser med 4 timers mellomrom. Total døgndose skal ikke overskride voksendosen på 32 mg.

Peroral dosering kan starte tolv timer senere og kan fortsette i inntil 5 dager. Se tabell 2 nedenfor.

Tabell 2: Vektbasert dosering ved kjemoterapi – Barn i alderen ≥ 6 måneder og ungdom

Vekt	Dag 1 ^{a,b}	Dag 2-6 ^b
= 10 kg	Inntil 3 doser à 0,15 mg/kg med 4 timers mellomrom	2 mg mikstur eller tablett hver 12. time

> 10 kg	Inntil 3 doser à 0,15 mg/kg med 4 timers mellomrom	4 mg mikstur eller tablett hver 12. time
---------	--	--

a Den intravenøse dosen skal ikke overskride 8 mg.

b Total døgndose skal ikke overskride voksendosen på 32 mg.

Eldre

Ondansetron tolereres godt av pasienter over 65 år. Det er ikke nødvendig å justere dosering, doseringsintervall eller administrasjonsmåte.

Se også avsnittet ”Spesielle pasientgrupper”.

Postoperativ kvalme og oppkast

Voksne

Forebygging av postoperativ kvalme og oppkast.

Ondansetron kan administreres peroralt eller ved intravenøs injeksjon for å forebygge postoperativ kvalme/oppkast.

Peroral administrering:

16 mg én time før anestesi.

Alternativt, 8 mg én time før anestesi etterfulgt av ytterligere to doser på 8 mg med 8 timers mellomrom.

Behandling av etablert postoperativ kvalme og oppkast

Til behandling av etablert postoperativ kvalme og oppkast anbefales intravenøs administrering.

Pediatrisk populasjon:

Postoperativ kvalme og oppkast hos barn i alderen ≥ 1 måned og ungdom:

Peroral formulering:

Ingen studier er blitt utført på bruk av peroralt administrert ondansetron til forebygging eller behandling av postoperativ kvalme og oppkast. Langsom intravenøs injeksjon anbefales til dette formålet.

Injeksjon:

Til forebygging av postoperativ kvalme og oppkast hos pediatriske pasienter som gjennomgår kirurgi i generell anestesi, kan det administreres en enkeltdose av ondansetron ved langsom intravenøs injeksjon (ikke mindre enn 30 sekunder) i en dose på 0,1 mg/kg inntil maksimalt 4 mg før, under eller etter innledning av anestesi.

Det finnes ingen data på bruk av ondansetron til behandling av postoperativ kvalme hos barn under 2 år.

Eldre

Det er begrenset erfaring med bruk av ondansetron til forebygging og behandling av postoperativ kvalme og oppkast hos eldre. Ondansetron tolereres imidlertid godt av pasienter over 65 år som får kjemoterapi.

Se også avsnittet ”Spesielle pasientgrupper”.

Spesielle pasientgrupper

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å endre daglig dose, doseringsintervall eller administrasjonsmåte.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Clearance av ondansetron er signifikant redusert og halveringstiden i serum er signifikant forlenget hos personer med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos slike pasienter skal den totale daglige dosen på 8 mg ikke overstiges.

Pasienter med redusert spartein/debrisokvin-metabolisme

Halveringstiden for ondansetron er ikke endret hos personer med redusert metabolisme av spartein og debrisokvin. Gjentatt dosering hos denne pasientgruppen vil derfor gi samme eksponeringsnivå for legemidlet som hos den vanlige befolkningen. Det er ikke nødvendig med endringer av daglig dose eller doseringsintervall.

4.3 Kontraindikasjoner

Basert på rapporter om uttalt hypotensjon og bevissthetstap når ondansetron ble gitt sammen med apomorfihydroklorid, er samtidig bruk av apomorfin kontraindisert.

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert hos pasienter som har vist overfølsomhet overfor andre selektive 5HT₃-reseptorantagonister. Respirasjonskomplikasjoner bør behandles symptomatisk, og leger bør spesielt merke seg disse som forløpere til overfølsomhetsreaksjoner.

Det er i sjeldne tilfeller rapportert forbigående EKG-forandringer, inkludert forlengelse av QT-tiden, hos pasienter som har fått ondansetron. I tillegg er det etter markedsføring rapportert tilfeller av Torsade de Pointes hos pasienter som bruker ondansetron. Ondansetron bør gis med forsiktighet til pasienter som har eller kan utvikle QTc-forlengelse. Dette gjelder pasienter med elektrolyttforstyrrelser, med medfødt lang QT-syndrom eller som bruker andre legemidler som gir QT-forlengelse. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med hjerterytme- eller ledningsforstyrrelser, hos pasienter som behandles med antiarytmika eller betablokkere og hos pasienter med signifikante elektrolyttforstyrrelser.

Tilfeller av myokardisk iskemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ondansetron. Hos enkelte pasienter viste symptomene seg umiddelbart etter at ondansetron ble gitt, særlig ved intravenøs administrering. Pasientene bør advares om tegn og symptomer på myokardisk iskemi.

Siden det er kjent at ondansetron forlenger tiden for tykktarmspassasje, bør pasienter med tegn på subakutt intestinal obstruksjon overvåkes etter administrering.

Hos pasienter med adenotonsillær kirurgi kan forebygging av kvalme og oppkast med ondansetron maskere okkult blødning. Slike pasienter bør derfor følges nøye etter administrering av ondansetron.

Pediatrisk populasjon:

Pediatrisk populasjon som får ondansetron sammen med levertoksiske kjemoterapeutiske legemidler bør overvåkes nøye for nedsatt leverfunksjon.

Kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi:

Ved beregning av dose basert på mg/kg og administrering av tre doser med 4 timers mellomrom, vil total døgndose være høyere enn dersom det gis en enkeltdose på 5 mg/m² etterfulgt av en oral dose. Effekten av disse to forskjellige doseringsregimene har ikke blitt sammenlignet i kliniske studier. Sammenligninger på tvers av studier indikerer tilsvarende effekt av de to regimene (se pkt. 5.1).

Pasienter med arvelig galaktoseintoleranse, en spesiell form for hereditær laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke vist at ondansetron induserer eller hemmer metabolismen av andre legemidler som vanligvis administreres samtidig med ondansetron. Spesifikke studier har vist at ondansetron ikke interagerer med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental og propofol.

Ondansetron metaboliseres av flere cytokrom P-450-enzymen i leveren: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Ettersom flere enzymer er i stand til å metabolisere ondansetron vil hemming eller redusert aktivitet av ett av enzymene (f.eks. genetisk defekt i CYP2D6) normalt kompenseres av andre enzymer og burde kun føre til liten eller ingen signifikant endring i total clearance av ondansetron eller doseringsbehov.

Apomorfin: Basert på rapporter om uttalt hypotensjon og bevissthetstap når ondansetron ble gitt sammen med apomorfinhydroklorid, er samtidig bruk av apomorfin kontraindisert.

Fenytoin, karbamazepin og rifampicin: Hos pasienter som ble behandlet med kraftige indukere av CYP3A4 (f.eks. fenytoin, karbamazepin og rifampicin), økte peroral clearance av ondansetron og blodkonsentrasjoner av ondansetron ble redusert.

Tramadol: Data fra mindre studier indikerer at ondansetron kan redusere den analgetiske effekten av tramadol.

Bruk av ondansetron sammen med legemidler som gir QT-forlengelse kan medføre ytterligere QT-forlengelse. Samtidig bruk av ondansetron og kardiotoxiske legemidler (f.eks. antracykliner) kan øke risikoen for arytmier (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Kvinner i fertil alder bør vurdere bruk av prevensjonsmidler.

Graviditet

Basert på erfaring fra humane epidemiologiske studier kan ondansetron forårsake orofasiale misdannelser ved administrering i første trimester av graviditeten.

I en kohortstudie som inkluderte 1,8 millioner graviditeter, var bruk i første trimester assosiert med en økt risiko for leppespalter (3 ekstra tilfeller per 10 000 behandlede kvinner; justert relativ risiko 1,24, (95 % KI 1,03-1,48)).

Tilgjengelige epidemiologiske studier på hjertemisdannelser viser motstridende resultater. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte reproduksjonstoksiske effekter.

Ondansetron skal ikke brukes under første trimester av graviditeten.

Amming

Undersøkelser har vist at ondansetron går over i morsmelk hos dyr. Det anbefales derfor at mødre som får ondansetron ikke ammer.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ondansetron Bluefish har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet nedenfor iht. organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ og $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Svært vanlige, vanlige og mindre vanlige hendelser er generelt bestemt fra data fra kliniske studier. Det ble tatt hensyn til insidensen for placebo. Sjeldne og svært sjeldne hendelser er generelt bestemt fra spontanrapportering etter markedsføring.

Følgende frekvenser er anslått ved standard anbefalt dose med ondansetron iht. indikasjon og formulering.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner, noen ganger alvorlige, inkludert anafylaksi.

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine.

Mindre vanlige: Krampeanfall, bevegelsesforstyrrelser (inkludert ekstrapyramidale reaksjoner som dystoniske reaksjoner, okulogyre kriser og dyskinesi)⁽¹⁾.

Sjeldne: Svimmelhet ved intravenøs administrering, som i de fleste tilfeller kan forebygges eller går over når infusjonsperioden forlenges.

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Arytmier, brystmerter med eller uten ST-segmentdepresjon, bradykardi.

Sjeldne: QTc-forlengelse (inkludert Torsade de pointes)

Ikke kjent: Myokardisk iskemi (se pkt. 4.4)

Karsykdommer

Vanlige: Varmefølelse eller flushing.

Mindre vanlige: Hypotensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hikke.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Konstipasjon.

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Asymptomatiske økninger i leverfunksjonstester.⁽³⁾

Øyesykdommer

Sjeldne: Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn) hovedsakelig ved intravenøs administrering.

Svært sjeldne: Forbigående blindhet, hovedsakelig ved intravenøs administrering.⁽²⁾

1. Observert uten definitive bevis på vedvarende klinisk sekvele.
2. I flesteparten av de rapporterte tilfellene forsvant blindheten innen 20 minutter. De fleste pasientene hadde fått kjemoterapeutiske legemidler, inkludert cisplatin. Enkelte tilfeller av forbigående blindhet ble rapportert å ha kortikalt utgangspunkt.
3. Disse hendelsene ble vanligvis observert hos pasienter som fikk kjemoterapi med cisplatin.

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsprofilene hos barn og ungdom var sammenlignbare med den observert hos voksne.

4.9 Overdosering

Det er liten erfaring med overdosering med ondansetron, men det finnes imidlertid et fåtall tilfeller. Rapporterte tegn på overdosering er synsforstyrrelser, alvorlig forstoppelse, hypotensjon og vasovagal episode med forbigående anengrads AV-blokkade. I alle tilfellene gikk hendelsene over av seg selv.

Ondansetron medfører en doseavhengig forlengelse av QT-tiden. EKG-overvåking anbefales ved eventuell overdosering.

Det finnes ingen spesifikk motgift mot ondansetron. Ved mistanke om overdosering bør det derfor gis passende symptomatisk og støttende behandling.

Bruk av ipekakuanha til behandling av overdosering med ondansetron er ikke anbefalt, da det er lite sannsynlig at pasienter vil respondere på grunn av ondansetrons antiemetiske virkning.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske tilfeller forenlig med serotonergt syndrom har blitt rapportert etter en utilsiktet overdose av oralt ondansetron (overskredet estimert inntak på 4 mg/kg) hos spedbarn og barn i alderen 12 måneder til 2 år.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika, serotonin (5HT₃)-antagonist, ATC-kode: A04A A01

Ondansetron er en potent og meget selektiv 5HT₃-reseptorantagonist.

Virkningsmekanisme

Den spesifikke antiemetiske og kvalmenedsettende virkningsmekanismen er ikke kjent. Kjemoterapeutika og stråleterapi kan forårsake frigjøring av 5HT i tynntarmen og initiere brekningsrefleksen ved å aktivere afferente vagusnerver via 5HT₃-reseptorer. Ondansetron blokkerer initiering av denne refleksen. Aktivisering av afferente vagusnerver kan også forårsake frigjøring av 5HT fra area postrema, lokalisert på bunnen av 4. ventrikel, og dette kan også fremme emese via en sentral mekanisme. Effekten av ondansetron mot kvalme og oppkast induert av kjemoterapeutika og stråleterapi skyldes derfor sannsynligvis antagonisme av 5HT₃-reseptorer hos nevroner lokalisert både i det perifere og det sentrale nervesystemet. Virkningsmekanismen ved postoperativ kvalme og oppkast er ikke kjent, men det kan være samme virkningsmekanisme som ved cytotoksisk induert kvalme og oppkast.

I en farmakopsykologisk studie med frivillige forsøkspersoner viste ondansetron ingen sedativ effekt.

Ondansetron påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av prolaktin.

Ondansetrons rolle ved opioidindusert emese er ikke klarlagt.

Pediatrisk populasjon:

Kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi

Effekten til ondansetron ved kontroll av emese og kvalme forårsaket av cancerkjemoterapi ble undersøkt i en dobbeltblindet randomisert studie med 415 pasienter i alderen 1 til 18 år. På dagene med kjemoterapi fikk pasientene ondansetron 5 mg/m² i.v. + etter 8-12 timer ondansetron 4 mg peroralt eller ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + etter 8-12 timer placebo peroralt. Etter kjemoterapi fikk begge grupper 4 mg ondansetron mikstur to ganger daglig i 3 dager. Full emesekontroll på verste kjemoterapidag ble oppnådd hos 49 % (5 mg/m² i.v. + ondansetron 4 mg peroralt) og 41 % (0,45 mg/kg i.v. + placebo peroralt). Etter kjemoterapi fikk begge grupper 4 mg ondansetron mikstur 2 ganger daglig i 3 dager

En dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med 438 pasienter i alderen 1 til 17 år viste full emesekontroll på verste kjemoterapidag hos:

- 73 % av pasientene når ondansetron ble administrert intravenøst i en dose på 5 mg/m² i.v. sammen med 2-4 mg deksametason peroralt og hos
- 71 % av pasientene når ondansetron ble administrert som mikstur i en dose på 8 mg + 2-4 mg deksametason peroralt på dagene med kjemoterapi.

Etter kjemoterapi fikk begge grupper 4 mg ondansetron mikstur to ganger daglig i 2 dager.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i alderen 6 til 48 måneder ble undersøkt i en åpen, ikke-komparativ studie med én gruppe. Alle barna fikk tre 0,15 mg/kg doser av intravenøs ondansetron, administrert 30

minutter før oppstart av kjemoterapi og deretter fire og åtte timer etter første dose. Full emesekontroll ble oppnådd hos 56 % av pasientene.

En annen åpen, ikke-operativ studie med én gruppe undersøkte effekten av en intravenøs dose på 0,15 mg/kg ondansetron etterfulgt av to ondansetrondoser på 4 mg hos 12 år gamle barn og 8 mg hos barn ≥ 12 år (totalt antall barn, $n = 28$). Full emesekontroll ble oppnådd hos 42 % av pasientene.

Forebygging av postoperativ kvalme og oppkast

Effekten av en enkeltdose ondansetron ved forebygging av postoperativ kvalme og oppkast ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 670 barn i alderen 1 til 24 måneder (postkonsepsjonsalder ≥ 44 uker, vekt ≥ 3 kg). Induserte forsøkspersoner ble satt opp til planlagt effektiv kirurgi i generell anestesi og hadde en ASA-status $\leq$ III. En enkeltdose ondansetron på 0,1 mg/kg ble administrert innen fem minutter etter innledning av anestesi. Andelen av forsøkspersoner som fikk minst én emeseepisode i løpet av undersøkelsesperioden på 24 timer (ITT) var større blant pasienter på placebo enn blant dem som fikk ondansetron (28 % vs. 11 % $p=0,0001$).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral administrering absorberes ondansetron passivt og fullstendig fra mage-tarmkanalen og gjennomgår første passasjemetabolisme (biotilgjengelighet ca. 60 %). Etter en dose på 8 mg oppnås maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 30 ng/ml oppnås etter ca. 1,5 time. Ved doser over 8 mg øker den systemiske eksponeringen av ondansetron mer enn proporsjonalt med dosen, noe som kan gjenspeile en reduksjon i første passasjemetabolismen ved høyere perorale doser. Biotilgjengeligheten etter peroral administrering øker noe ved samtidig matinntak, men påvirkes ikke av antacida. Studier med eldre, friske forsøkspersoner har vist en liten, men ikke klinisk signifikant, aldersavhengig økning av både peroral biotilgjengelighet (65 %) og halveringstid (5 timer) for ondansetron. Det ble vist kjønnsforskjeller i fordelingen av ondansetron, der kvinner hadde en større absorpsjonshastighet og absorpsjonsgrad etter en peroral dose og redusert systemisk clearance og distribusjonsvolum (korrigert for vekt).

Distribusjon

Fordelingen av ondansetron etter peroral, intramuskulær og intravenøs administrering er lik, med en terminal halveringstid på ca. 3 timer og et distribusjonsvolum ved steady state på ca. 140 liter. Ekvivalent systemisk eksponering oppnås etter intramuskulær og intravenøs administrering av ondansetron.

Biotransformasjon

Proteinbindingsgraden for ondansetron er 70-76 %. En direkte virkning av plasmakonsentrasjon på den antiemetiske effekten er ikke kjent. Ondansetron fjernes fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig via hepatisk metabolisme gjennom flere enzymatiske veier. Mindre enn 5 % av absorbert dose utskilles uforandret i urinen. Fravær av enzymet CYP2D6 har ingen effekt på ondansetrons farmakokinetikk. De farmakokinetiske egenskapene er uforandret ved gjentatt dosering.

I en studie med 21 pediatriske pasienter i alderen 3-12 år som gjennomgikk elektiv kirurgi med generell anestesi, var absoluttverdiene for både clearance og distribusjonsvolum for ondansetron redusert etter én enkelt intravenøs dose på 2 mg (3-7 år) eller 4 mg (8-12 år). Størrelsen på forandringen var aldersrelatert, med et fall i clearance fra ca. 300 ml/minutt ved 12 år til 100 ml/minutt ved 3 år. Distribusjonsvolumet falt fra ca. 75 liter ved 12 år til 17 liter ved 3 år. Dosering basert på vekt (0,1 mg/kg opptil maksimum 4 mg) kompensere for disse endringene og er effektiv for normalisering av systemisk eksponering hos pediatriske pasienter.

Eliminasjon

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-60 ml/minutt), var både systemisk clearance og distribusjonsvolum redusert, noe som resulterte i en liten, men ikke klinisk signifikant økning i elimineringshalveringstiden (5,4 timer). En studie hos pasienter med alvorlig

nedsatt nyrefunksjon som trengte regelmessig hemodialyse (undersøkt mellom dialysene), viste at ondansetrons farmakokinetikk for det meste var uforandret.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter peroral, intravenøs eller intramuskulær dosering til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er systemiske clearance av ondansetron kraftig redusert, med forlenget eliminasjonshalveringstid (15-32 timer) og peroral biotilgjengelighet som nærmer seg 100 % pga. redusert presystemisk metabolisme.

Barn og ungdom (i alderen 1 måned til 17 år)

Hos pediatriske pasienter i alderen 1 til 4 måneder (n=19) som gjennomgikk kirurgi, var vektnormalisert clearance ca. 30 % lavere enn hos pasienter i alderen 5 til 24 måneder (n=22), men sammenlignbar med pasienter i alderen 3 til 12 år. Halveringstiden hos pasientpopulasjonen i alderen 1 til 4 måneder ble rapportert som gjennomsnittlig 6,7 timer sammenlignet med 2,9 timer for pasientene i aldergruppene 5 til 24 måneder og 3 til 12 år. Forskjellene i farmakokinetikkparametrene i 1 til 4 måneders pasientpopulasjonen kan delvis forklares av en høyere prosentandel av total kroppsvæske hos nyfødte og spedbarn og et større distribusjonsvolum for vannløselige legemidler som ondansetron.

Hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 12 år som gjennomgikk elektiv kirurgi med generell anestesi, var absoluttverdiene for både clearance og distribusjonsvolum for ondansetron redusert sammenlignet med verdiene hos voksne pasienter. Begge parametre økte lineært med vekten, og ved 12 års alder nærmet verdiene seg de hos unge voksne. Når verdiene for clearance og distribusjonsvolum ble normalisert etter kroppsvekt, var verdiene for disse parametrene tilsvarende i de forskjellige aldersgruppepopulasjonene. Bruk av vektbasert dosering kompenserer for aldersrelaterte endringer og er effektivt for normalisering av systemisk eksponering hos pediatriske pasienter.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser ble gjennomført for 74 pediatriske cancerpasienter i alderen 6 til 48 måneder og 41 kirurgipasienter i alderen 1 til 24 måneder etter intravenøs administrering av ondansetron. Basert på de populasjonsfarmakokinetiske parametrene for pasienter i alderen 1 måned til 48 måneder, ville administrering av voksenbasert dose (0,15 mg/kg intravenøst hver 4. time, 3 doser) medføre en systemisk eksponering (AUC) tilsvarende den som observeres hos pediatriske kirurgipasienter (i alderen 5 til 24 måneder), pediatriske cancerpasienter (i alderen 3 til 12 år), ved tilsvarende doser, som vist i tabell 3. Denne eksponeringen (AUC) samsvarer med eksponerings-effektforholdet beskrevet tidligere for pediatriske cancerpasienter, som viste 50 % til 90 % responsgrad med AUC-verdier fra 170 til 250 ng.time/ml.

Tabell 3. Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter i alderen 1 måned til 18 år

Studie	Pasientpopulasjon	Alder	N	AUC (ng.time/ml)	CL (l/time/kg)	Vd ₅₅ (l/kg)	T _{1/2} (timer)
				Geometrisk gjennomsnitt			Gjennomsnitt
S3A40319 ¹	Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg)	1 – 4 måneder	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg)	2 – 24 måneder	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Cancer/Kirurgi (0,15 mg/kg hver 4. time/0,1 eller 0,2 mg/kg)	1 – 48 måneder	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Kirurgi (2 mg eller 4 mg)	3 – 12 år	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Cancer (0,15 mg/kg hver	1 – 18 år	21	247	0,599	1,9	2,8

	4. time)						
--	----------	--	--	--	--	--	--

- 1: Ondansetron intravenøs enkeltdose: 0,1 eller 0,2 mg/kg
- 2: Populasjonsfarmakokinetikk pasienter: 64 % cancerpasienter og 36 % kirurgipasienter.
- 3: Populasjonestimater er vist, AUC basert på dosen 0,15 mg/kg.
- 4: Ondansetron intravenøs enkeltdose: 2 mg (3 til 7 år) eller 4 mg (8 til 12 år)

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell risiko for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensiale.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i morsmelk hos rotter, med forholdet melk/plasma på 5,2.

En studie i klonede ionekanaler fra humant hjerte har vist at ondansetron kan påvirke hjertets repolarisering via blokkering av HERG-kaliumkanaler. Den kliniske relevansen av dette funnet er ukjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Maisstivelse

Filmdrasjering:

Hypromellose

Makrogol

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ondansetron Bluefish 4 mg tabletter, filmdrasjerte:

PVC/aluminium-blistere i en yttereske som inneholder 5, 10, 15, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Ondansetron Bluefish 8 mg tabletter, filmdrasjerte:

PVC/aluminium-blistere i en yttereske som inneholder 5, 10, 15, 30, 50, 60 eller 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: 06-4240
8 mg: 06-4241

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

13.11.2008 / 22.11.2012

10. OPPDATERINGSDATO

30.06.2022