

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ondansetron Bluefish 4 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder: 4 mg ondansetron.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Aspartam (E 951) 0,88 mg per 4 mg tablett.

Sorbitol (E 420) inntil 8,442 mg per 4 mg tablett.

Glukose 0,3168 mg per 4 mg tablett.

Maltodekstrin 0,0898 mg per 4 mg tablett.

Svoveldioksid (E 220) 0,000006 mg per 4 mg tablett.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett.

Hvit, flat, rund, tablett med skråkant.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Behandling av kvalme og oppkast forårsaket av cytotoxisk kjemoterapi og strålebehandling, og forebygging av postoperativ kvalme og oppkast hos voksne.

Barn

Behandling av kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi hos barn ≥ 6 måneder. Forebygging og behandling av postoperativ kvalme og oppkast hos barn ≥ 1 måned.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Til oral bruk. Legg smeltetabletten på tungen, hvor den vil løses opp i løpet av noen sekunder.

Det finnes egnede styrker og formuleringer til de forskjellige doseringsregimene.

Kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi og strålebehandling

Voksne

Det emetogene potensialet ved kreftbehandling varierer avhengig av dosering og hvilke kombinasjoner av kjemoterapi og strålebehandling som brukes. Administrasjonsvei og dose av Ondansetron bør være fleksibel og velges som vist nedenfor.

Emetogen kjemoterapi og strålebehandling

Til pasienter som får emetogen kjemoterapi eller radioterapi kan ondansetron gis ved oral eller intravenøs administrasjon.

Til de fleste pasienter som får emetogen kjemoterapi eller radioterapi, bør ondansetron gis intravenøst umiddelbart før behandling, etterfulgt av 8 mg oralt hver tolvte time.

Oral administrasjon: 8 mg 1-2 timer før behandling, etterfulgt av 8 mg etter 12 timer.

For å beskytte mot forsinket eller langvarig emese etter de første 24 timene, bør oral behandling med Ondansetron fortsette i inntil 5 dager etter avsluttet kur.

Anbefalt dosering ved oral bruk 8 mg to ganger daglig.

Høyemetogen kjemoterapi

Til pasienter som får høyemetogen kjemoterapi, f.eks. høydose cisplatin, kan ondansetron gis ved intravenøs administrasjon.

For å beskytte mot forsinket eller langvarig emese etter de første 24 timene, bør oral behandling med Ondansetron fortsette i inntil 5 dager etter avsluttet kur.

Anbefalt dosering ved oral bruk 8 mg to ganger daglig.

Barn (over 2 år) og ungdom (< 18 år)

Erfaring hos barn er begrenset. Til barn over to år kan ondansetron gis som en intravenøs enkeltdose på 5 mg/m² over 15 minutter umiddelbart før kjemoterapi, etterfulgt av 4 mg oralt etter tolv timer.

Oral behandling med en dose som samsvarer med kroppsoverflate bør fortsette i inntil 5 dager etter en behandlingskur. Barn med en total kroppsoverflate på 0,6 til 1,2 m² bør få en dosering på 4 mg 2 ganger daglig, mens barn med kroppsoverflate over 1,2 m² bør få 8 mg 2 ganger daglig.

Pediatrisk populasjon

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

Dosering ved kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi kan beregnes ut fra kroppsoverflateareal (BSA) eller vekt – se nedenfor. Vektbasert dosering gir høyere total døgndose enn BSA-basert dosering – se pkt. 4.4 og 5.1.

Det foreligger ingen data fra kontrollerte kliniske studier på bruk av ondansetron ved forebygging av forsinket eller langvarig kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi. Det foreligger ingen data fra kontrollerte kliniske studier på bruk av ondansetron ved kvalme og oppkast forårsaket av strålebehandling hos barn.

Dosering etter BSA:

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

Intravenøs dose må ikke overskride 8 mg.

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

Total døgndose må ikke overskride voksendosen på 32 mg.

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

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

a Intravenøs dose må ikke overskride 8 mg.

b Total døgndose må ikke overskride voksendosen på 32 mg.

Dosering etter kroppsvekt:

Vektbasert dosering gir høyere total døgndose enn BSA-basert dosering – se pkt. 4.4 og 5.1.

Ondansetron bør gis umiddelbart før kjemoterapi som en intravenøs enkeltdose på 0,15 mg/kg. Intravenøs dose må ikke overskride 8 mg.

Det kan gis ytterligere to intravenøse doser med 4 timers mellomrom. Total døgndose må ikke overskride voksendosen på 32 mg. Oral dosering kan starte tolv timer senere og fortsette i inntil 5 dager. Se tabell 2 nedenfor.

Tabell 2: Vektbasert dosering ved kjemoterapi - Barn ≥ 6 måneder og ungdom

Vekt	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Inntil 3 doser à 0,15 mg/kg hver 4. time	2 mg mikstur hver 12. time
> 10 kg	Inntil 3 doser à 0,15 mg/kg hver 4. time	4 mg mikstur eller tablett hver 12. time

a Intravenøs dose må ikke overskride 8 mg.

b Total døgndose må ikke overskride voksendosen på 32 mg.

Eldre

Ondansetron tåles godt av pasienter over 65 år, og det er ikke nødvendig å justere dose, doseringsintervall eller administrasjonsvei.

Se også "Spesielle grupper".

Postoperativ kvalme og oppkast

Voksne

Forebygging av postoperativ kvalme og oppkast

Til forebygging av postoperativ kvalme og oppkast kan ondansetron gis oralt eller ved intravenøs injeksjon.

Oral administrasjon:

16 mg én time før anestesi.

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

Behandling av oppstått postoperativ kvalme og oppkast

Til behandling av postoperativ kvalme og oppkast anbefales intravenøs administrasjon.

Barn (over 2 år) og ungdom (< 18 år)

Til forebygging og behandling av postoperativ kvalme og oppkast anbefales langsom intravenøs injeksjon.

Pediatrisk populasjon

Postoperativ kvalme og oppkast hos barn ≥ 1 måned og ungdom

Oral formulering:

Det er ikke gjennomført studier på bruk av oralt ondansetron ved forebygging eller behandling av postoperativ kvalme og oppkast. Til dette formål anbefales langsom i.v. injeksjon.

Injeksjon:

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

Det foreligger ingen data på bruk av ondansetron ved behandling av postoperativ oppkast 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, men Ondansetron tåles godt av pasienter over 65 år som får kjemoterapi.

Se også "Spesielle grupper".

Spesielle grupper

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig å endre døgndose, doseringsintervall eller administrasjonsvei.

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 bør en total døgndose på 8 mg ikke overskrides.

Pasienter med langsom spartein/debrisokvinmetabolisme

Ondansetrons halveringstid er ikke endret hos personer med langsom metabolisme av spartein og debrisokvin. Gjentatt dosering hos slike pasienter vil derfor gi samme eksponeringsnivå for legemidlet som hos befolkningen generelt. Det er ikke nødvendig å endre døgndose eller doseringsintervall.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet (ondansetron) eller overfor andre selektive 5HT₃-reseptorantagonister (f.eks. granisetron, dolasetron) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig bruk av apomorfin (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner er rapportert hos pasienter som har vist overfølsomhet overfor andre selektive 5HT₃-reseptorantagonister.

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

I svært sjeldne tilfeller og hovedsakelig ved intravenøs Ondansetron, er det rapportert forbigående EKG-forandringer, inkludert QT-forlengelse. Det bør derfor utvises forsiktighet hos pasienter med hjerterytmeforstyrrelser 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.

Pediatrisk populasjon

Respiratoriske komplikasjoner bør behandles symptomatisk, og leger bør være spesielt oppmerksomme på dem som forløpere til overfølsomhetsreaksjoner.

Barn som får ondansetron sammen med levertoksiske kjemoterapeutika bør overvåkes nøye for nedsatt leverfunksjon.

Kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi

Ved beregning av dosering basert på mg/kg og administrasjon av tre doser med 4 timers mellomrom, vil total døgndose være høyere enn når det gis en enkeltdose på 5 mg/m² etterfulgt av en oral dose. Sammenlignbar effekt av disse to forskjellige doseringsregimene er ikke undersøkt i kliniske studier. Sammenligning mellom studier indikerer tilsvarende effekt for de to regimene – se pkt. 5.1.

Advarsel for hjelpestoffer:

Ondansetron Bluefish smeltetabletter inneholder aspartam (E 951). Aspartam hydrolyseres i mage-tarmkanalen når det tas oralt. Et av de primære hydrolyseproduktene er fenyylalanin. Kan være skadelig for personer med fenyylketonuri. Det foreligger verken prekliniske eller kliniske data for å gjøre en vurdering på bruk av aspartam til spedbarn under 12 uker.

Ondansetron Bluefish smeltetabletter inneholder sorbitol (E 420). Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk, kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Ondansetron Bluefish smeltetabletter inneholder glukose og matodekstrin. Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet. Kan være skadelig for tennene.

Ondansetron Bluefish smeltetabletter inneholder svoveldioksid (E 220). Kan i sjeldne tilfeller forårsake alvorlige overfølsomhetsreaksjoner og bronkospasmer.

Ondansetron Bluefish smeltetabletter inneholder natrium. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ingen holdepunkter for at ondansetron induserer eller hemmer metabolismen av andre legemidler som vanligvis gis samtidig. Spesifikke studier har vist at det ikke oppstår farmakokinetiske interaksjoner når ondansetron gis samtidig med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, propofol og tiopental.

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

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

Fenytoin, karbamazepin og rifampicin: Hos pasienter som ble behandlet med kraftige CYP3A4-inducere (dvs. fenytoin, karbamazepin og rifampicin) økte oral ondansetronclearance med en faktor på 4 og blodkonsentrasjonen av ondansetron ble signifikant redusert. Dosejustering av ondansetron er sannsynligvis nødvendig.

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

Bruk av ondansetron sammen med QT-forlengende legemidler kan medføre ytterligere QT-forlengelse. Samtidig bruk av ondansetron og hjertetoksiske legemidler (f.eks. antracykliner) kan øke faren for arytmi (se pkt. 4.4).

4.6 Graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner 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 ikke at mødre som får Ondansetron Bluefish ammer sine barn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

I psykomotoriske undersøkelser påvirker ikke Ondansetron Bluefish yteevnen og det gir ikke sedasjon.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er presentert nedenfor etter organklassesystem 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 $< 1/1000$), 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 kliniske studiedata. Insidens med placebo ble hensyntatt. Sjeldne og svært sjeldne hendelser er generelt bestemt fra spontanrapportering etter markedsføring. Følgende frekvenser er anslått ved standard anbefalt dose av ondansetron ut fra indikasjon og formulering.

Forstyrrelser i immunsystemet

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

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine.

Mindre vanlige: Krampeanfallet, bevegelsesforstyrrelser, inkludert ekstrapyramidale reaksjoner som dystoniske reaksjoner, okulogyre kriser og dyskinesi, er sett uten klare holdepunkter for vedvarende klinisk sekvele.

Sjeldne: Svimmelhet ved i.v. administrasjon, som i de fleste tilfeller forbygges eller løses ved å forlenge infusjonsperioden.

Øyesykdommer

Sjeldne: Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. tåkesyn) ved i.v. administrasjon.

Svært sjeldne: Forbigående blindhet, hovedsakelig ved i.v. administrasjon.

De fleste rapporterte tilfellene av blindhet opphørte innen 20 minutter. De fleste pasientene hadde fått kjemoterapeutika som omfattet cisplatin. Enkelte tilfeller av forbigående blindhet ble rapportert å ha kortikalt opphav.

Hjertesykdommer

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

I svært sjeldne tilfeller er det rapportert forbigående EKG-forandringer, inkludert QT-forlengelse.

Ikke kjent: Myokardisk iskemi (se pkt. 4.4).

Karsykdommer

Vanlige: Varmefølelse og rødming.

Mindre vanlige: Hypotensjon.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hikke.

Gastrointestinal sykdommer

Vanlige: Forstoppelse.

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Asymptomatiske økninger i leverfunksjonsprøver.

Disse hendelsene ble observert som vanlige hos pasienter som fikk kjemoterapi med cisplatin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er liten erfaring med overdosering med ondansetron, og kun et begrenset antall pasienter har fått overdosering. Rapporterte tegn omfatter synsforstyrrelser, alvorlig forstoppelse, hypotensjon og en vasovagal episode med forbigående andregrads AV-blokk. I alle tilfellene gikk hendelsene over. Det finnes ingen spesifikk antidot mot ondansetron. Ved mistanke om overdosering bør det derfor gis egnet symptomatisk og støttende behandling.

Bruk av brekkrot til behandling av overdosering med ondansetron anbefales ikke da det som følge av ondansetrons antiemetiske virkning er lite sannsynlig at pasientene vil respondere.

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: Serotonin (5HT₃)-antagonister, ATC-kode: A04AA01

Ondansetron er en potent, svært selektiv 5HT₃-reseptorantagonist. Den eksakte kvalme- og oppkasthemmende virkningsmekanismen er ikke kjent. Kjemoterapeutika og strålebehandling kan forårsake 5HT-frisetting i tynntarmen og utløse brekningsrefleksen ved å aktivere afferente vagusnerver via 5HT₃-reseptorer. Ondansetron blokkerer utløsning av denne refleksen. Aktivisering av afferente vagusnerver kan også forårsake 5HT-frisetting fra area postrema, lokalisert på bunnen av fjerde ventrikk, og dette kan også fremme emese via en sentral mekanisme. Effekten av ondansetron ved behandling av kvalme og oppkast forårsaket av cytotoksisk kjemoterapi og strålebehandling skyldes derfor sannsynligvis antagonisme av 5HT₃-reseptorer på 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. Ondansetron påvirker ikke plasmakonsentrasjonen av prolaktin. Ondansetrons rolle ved opioidindusert emese er ikke klarlagt.

Pediatrisk populasjon

Kvalme og oppkast forårsaket av kjemoterapi

Ondansetrons hemmende effekt på emese og kvalme forårsaket av kjemoterapi ved kreft ble undersøkt i en dobbeltblindet randomisert studie med 415 pasienter på 1 til 18 år. På dager med kjemoterapi fikk pasientene ondansetron 5 mg/m² i.v. + ondansetron 4 mg p.o. etter 8-12 timer eller ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o. etter 8-12 timer. Etter kjemoterapi fikk begge grupper 4 mg ondansetron mikstur to ganger daglig i 3 dager. Fullstendig hemming av emese på verste dag med

kjemoterapi var 49 % (5 mg/m² i.v. + ondansetron 4 mg p.o.) og 41 % (0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o.). Etter kjemoterapi fikk begge grupper 4 mg ondansetron mikstur to ganger daglig i 3 dager.

En dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert studie med 438 pasienter på 1 til 17 år viste fullstendig hemming av emese på verste dag med kjemoterapi hos 73 % av pasientene når ondansetron ble gitt intravenøst i en dose på 5 mg/m² i.v. sammen med 2-4 mg deksametason p.o. og hos 71 % av pasientene når ondansetron ble gitt som mikstur i en dose på 8 mg + 2-4 mg deksametason p.o. på dager med kjemoterapi. Etter kjemoterapi fikk begge grupper 4 mg ondansetron mikstur to ganger daglig i 2 dager.

Effekt av ondansetron hos 75 barn i alderen 6 til 48 måneder ble undersøkt i en åpen, ikke-komparativ studie med én behandlingsarm. Alle barna fikk tre 0,15 mg/kg doser med intravenøs ondansetron, gitt 30 minutter før oppstart av kjemoterapi samt fire og åtte timer etter første dose. Fullstendig hemming av emese ble oppnådd hos 56 % av pasientene.

En annen åpen, ikke-komparativ studie med én behandlingsarm undersøkte effekt av én intravenøs dose på 0,15 mg/kg ondansetron etterfulgt av to ondansetrondoser på 4 mg hos barn < 12 år og 8 mg hos barn ≥ 12 år (totalt antall barn, n = 28). Fullstendig hemming av emese ble oppnådd hos 42 % av pasientene.

Forebygging av postoperativ kvalme og oppkast

Effekt 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 (≥ 44 uker etter befruktning, vekt ≥ 3 kg). Aktuelle pasienter ble satt opp til elektiv kirurgi i generell anestesi og hadde en ASA-status ≤ III. En enkeltdose ondansetron på 0,1 mg/kg ble gitt innen fem minutter etter innledning av anestesi. Andelen pasienter som fikk minst én emeseepisode i løpet av undersøkelsesperioden på 24 timer (ITT) var større for pasienter på placebo enn de som fikk ondansetron (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter oral administrasjon av ondansetron er absorpsjonen rask med maksimal plasmakonsentrasjon på ca 30 ng/ml ca 1,5 timer etter en 8 mg dose. Mikstur- og tablettformuleringene er bioekvivalente og har en absolutt oral biotilgjengelighet på 60 %. Omsetningen av ondansetron etter oral, intravenøs og intramuskulær dosering er tilsvarende med en terminal halveringstid på ca 3 timer og et steady-state distribusjonsvolum på ca 140 liter. Ondansetron har ikke høy proteinbindingsgrad (70-76 %) og fjernes fra systemisk sirkulasjon hovedsakelig ved levermetabolisme via flere enzymsystemer. Mindre enn 5 % av absorbert dose utskilles uendret i urin. Fravær av enzymet CYP2D6 (debrisokvinpolymorfisme) påvirker ikke ondansetrons farmakokinetikk. Ondansetrons farmakokinetiske egenskaper endres ikke ved gjentatt dosering.

Studier med friske eldre forsøkspersoner har vist en liten, men ikke klinisk signifikant, aldersrelatert økning i ondansetrons orale biotilgjengelighet (65 %) og halveringstid (5 timer). Kjønnsforskjeller i ondansetrons omsetning ble vist, med større absorpsjonshastighet og -grad etter en oral dose og redusert systemisk clearance og distribusjonsvolum (vektjustert) hos kvinner.

Barn og ungdom (alder 1 måned til 17 år)

Hos barn 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 pasienter i alderen 1 til 4 måneder ble rapportert til gjennomsnittlig 6,7 timer sammenlignet med 2,9 timer for pasienter i alderen 5 til 24 måneder og 3 til 12 år. Forskjellen i farmakokinetiske parametre i pasientgruppen på 1 til 4 måneder kan delvis forklares ved en høyere prosentandel av samlet kroppsvæske hos nyfødte og spedbarn og et større distribusjonsvolum for vannløselige legemidler som ondansetron.

Hos barn i alderen 3 til 12 år som gjennomgikk elektiv kirurgi i generell anestesi, ble absoluttverdiene for både clearance og distribusjonsvolum av ondansetron redusert i forhold til verdiene hos voksne

pasienter. Begge parametre økte lineært med vekt, og ved 12 års alder nærmet verdiene seg de hos unge voksne. Når verdier for clearance og distribusjonsvolum ble normalisert etter kroppsvekt, var verdiene for disse parametrene tilsvarende i de ulike aldersgruppene. Bruk av vektbasert dosering kompenserer for aldersrelaterte forskjeller og normaliserer effektivt systemisk eksponering hos barn.

Populasjonsfarmakokinetikk ble undersøkt etter intravenøs administrasjon av ondansetron hos 74 barn med kreft i alderen 6 til 48 måneder og 41 kirurgipasienter i alderen 1 til 24 måneder. Basert på populasjonsfarmakokinetikkparametre for pasienter i alderen 1 til 48 måneder, vil administrasjon av voksendose (3 doser à 0,15 mg/kg intravenøst hver 4. time) medføre en systemisk eksponering (AUC) tilsvarende den som ses hos barn som gjennomgår kirurgi (i alderen 5 til 24 måneder), barn med kreft (i alderen 3 til 12 år), ved tilsvarende doser, som vist i tabell 3. Denne eksponeringen (AUC) samsvarer med eksponerings-effektforholdet tidligere beskrevet hos barn med kreft, som viste 50 til 90 % responsgrad ved AUC-verdier på 170 til 250 ng.time/ml.

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

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

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

2 Populasjonsfarmakokinetikkpasienter: 64 % kreftpasienter og 36 % kirurgipasienter.

3 Populasjonsestimater vist, AUC basert på 0,15 mg/kg dose.

4 Ondansetron intravenøs enkeltdose: 2 mg (3 til 7 år) eller 4 mg (8 til 12 år).

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance > 15 ml/minutt) er systemisk clearance og distribusjonsvolum redusert, noe som medfører en liten, men ikke klinisk signifikant, økning i halveringstiden (5,4 timer). En studie med pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som trengte regelmessig hemodialyse (undersøkt mellom dialysene), viste at ondansetrons farmakokinetikk stort sett var uforandret.

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er systemisk clearance kraftig redusert med forlenget halveringstid (15-32 timer) og en oral biotilgjengelighet som nærmer seg 100 % pga. redusert presystemisk metabolisme.

Ved doser over 8 mg er økningen i ondansetrons systemiske eksponering mer enn proporsjonal med dosen. Dette kan gjenspeile en viss reduksjon i first pass metabolisme ved høyere orale doser. Biotilgjengelighet etter oral administrasjon er litt økt i nærvær av mat men påvirkes ikke av antacida.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogenitet.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i melk hos rotter, melk:plasmaforhold på 5,2:1.

En studie med klonede ione kanaler fra humant hjerte har vist at ondansetron kan påvirke hjertets repolarisering ved blokkering av HERG-kaliumkanaler.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Aspartam (E 951)

Krysspovidon type B

Magnesiumstearat

Mikrokrystallinsk cellulose

Pharmaburst TM C1 (mannitol E 421, sorbitol E 420, krysspovidon type A og kolloidal silikondioksid)

Jordbærsmak (glukose, maltodekstrin, gummi arabikum E 414, 2,3 % og svoveldioksid E 220)

Natriumstearyl fumarat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ondansetron Bluefish smeltetabletter er pakket i OPA/Alu/PVC-Alu endose blisterpakninger som 6x1, 10x1, 14x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5460

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

22. april 2010 / 30. oktober 2012

10. OPPDATERINGSDATO

11.07.2022