

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Bluefish 4 mg filmdragerade tabletter
Ondansetron Bluefish 8 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ondansetron Bluefish 4 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 4 mg ondansetron (som hydrokloriddihydrat 5 mg).

Ondansetron Bluefish 8 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 8 mg ondansetron (som hydrokloriddihydrat 10 mg).

Hjälpämnen: Laktosmonohydrat 46 mg respektive 92 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett

Ondansetron Bluefish 4 mg filmdragerade tabletter
Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, präglad med 4 på den ena sidan, och blank på den andra sidan.

Ondansetron Bluefish 8 mg filmdragerade tabletter
Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett, präglad med 8 på den ena sidan och blank med brytskåra på den andra sidan.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av illamående och kräkningar inducerade av cytotoxisk kemoterapi eller strålbehandling. Profylax och behandling mot postoperativt illamående och kräkningar.

Pediatrik population:

Behandling av illamående och kräkning vid kemoterapi hos barn i åldern ≥ 6 månader. Förebygga och behandla postoperativt illamående och kräkning hos barn i åldern ≥ 1 månad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Peroral användning

För de olika dosregimerna finns lämpliga styrkor och beredningsformer tillgängliga.

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller strålbehandling:

Vuxna

Den emetogena effekten av cancerbehandling varierar beroende på dosering och kombinationer av kemoterapeutika och strålbehandling. Administreringsväg och dosering med ondansetron bör vara flexibel och väljas enligt nedan.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling

Ondansetron kan ges peroralt eller intravenöst till patienter som får emetogen kemoterapi eller strålbehandling.

Initialt ges ondansetron vanligen intravenöst direkt före kemoterapi eller strålbehandling, följt av 8 mg peroralt var 12:e timme.

Peroralt: 8 mg 1-2 timmar före behandling, följt av 8 mg 12 timmar senare.

För att förhindra fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör peroral eller rektal administrering av ondansetron tillsammans med dexametason fortsätta i upp till 5 dagar efter genomförd behandling. Rekommenderad peroral dos är 8 mg 2 gånger dagligen.

Högemetogen kemoterapi

Till patienter som behandlas med högemetogen kemoterapi, t ex högdos cisplatin, kan ondansetron ges intravenöst.

För att förhindra fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör peroral administrering av ondansetron fortsätta i upp till 5 dagar efter genomförd behandling. Rekommenderad peroral dos är 8 mg 2 gånger dagligen.

Pediatrisk population

Behandling av illamående och kräkning vid kemoterapi hos barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar

Dosen vid behandling av kemoterapi-inducerat illamående och kräkning kan beräknas utifrån kroppsytan (BSA) eller vikt – se nedan. Viktbaserad dosering innebär högre total dygnsdos jämfört med dosering baserad på kroppsytan – se avsnitt 4.4 och 5.1.

Dosering utifrån BSA:

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös engångsdos om 5 mg/m². Den intravenösa dosen får ej överskrida 8 mg.

Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan fortgå upp till 5 dagar. Se Tabell 1 nedan. Den totala dygnsdosen får ej överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Tabell 1: Dosering baserad på kroppsytan vid kemoterapi – Barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar.

BSA	Dag 1^{a,b}	Dag 2-6^b
< 0.6 m ²	5 mg/m ² i.v. 2 mg mixtur eller tablett efter 12 timmar	2 mg mixtur eller tablett var 12:e timme
> 0.6 m ²	5 mg/m ² i.v. 4 mg mixtur eller tablett efter 12 timmar	4 mg mixtur eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får ej överskrida 8 mg.

b Den totala dygnsdosen får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Dosering efter kroppsvikt:

Viktbaserad dosering innebär högre total dygnsdos jämfört med dosering baserad på kroppsytan – se avsnitt 4.4 och 5.1.

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

Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4-timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan fortgå upp till 5 dagar. Se Tabell 2 nedan.

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

Vikt	Dag 1 ^{a,b}	Dag 2-6 ^b
= 10 kg	Upp till 3 doser om 0,15 mg/kg med 4-timmars intervall	2 mg mixtur eller tablett var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser om 0,15 mg/kg med 4-timmars intervall	4 mg mixtur eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får ej överskrida 8 mg.

b Den totala dygnsdosen får inte överskrida dosen för vuxna på 32 mg.

Äldre

Ondansetron tolereras väl av patienter över 65 års ålder och ingen ändring av dosering, doseringsintervall eller administreringsväg är nödvändig.

Se även ”Särskilda patientgrupper”.

Postoperativt illamående och kräkningar:

Vuxna

Prevention av postoperativt illamående och kräkningar

Ondansetron kan ges peroralt eller som intravenös injektion.

Peroralt:

16 mg 1 timme före anestesi.

Alternativt ges 8 mg en timme före anestesi följt av ytterligare 2 doser om 8 mg med 8 timmars intervall.

Behandling av befintligt postoperativt illamående och kräkningar

För behandling av befintligt postoperativt illamående och kräkningar rekommenderas intravenös administrering.

Pediatrik population

Post-operativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad och ungdomar:

Oral beredning:

Inga studier har bedrivits på användande av oralt administrerat ondansetron för att förebygga eller behandla post-operativt illamående och kräkningar; långsam intravenös injektion rekommenderas för detta ändamål.

Injektion:

Som profylax av PONV hos pediatrika patienter som genomgått kirurgi under generell anestesi, kan en engångsdos av ondansetron administreras som långsam intravenös injektion (inte mindre än 30 sekunder) med en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.

Äldre

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

Se även ”Särskilda patientgrupper”.

Särskilda patientgrupper:

Nedsatt njurfunktion

Ingen ändring av daglig dosering, doseringsintervall eller administreringsväg är nödvändig.

Nedsatt leverfunktion

Vid måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion är clearance signifikant minskad och halveringstiden i serum signifikant förlängd. Den totala dygnsdosen bör ej överskrida 8 mg till dessa patienter.

Långsam spartein/debrisokinmetabolism

Halveringstiden för 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 daglig dosering eller doseringsintervall är nödvändig.

4.3 Kontraindikationer

Mot bakgrund av rapporter om svår hypotoni och medvetandeförlust när apomorfin gavs tillsammans med ondansetron, är samtidig användning av apomorfin och ondansetron kontraindicerat.

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som har visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-receptorantagonister.

Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma detta som ett förstadium till överkänslighetsreaktioner.

I sällsynta fall har övergående EKG-förändringar inklusive förlängning av QT-intervallet rapporterats hos patienter som använt ondansetron. Efter marknadsintroduktion har fall av Torsade de Pointes rapporterats hos patienter som använt ondansetron. Hos patienter som har eller skulle kunna utveckla förlängning av QTc-intervallet ska ondansetron användas med försiktighet. Dessa tillstånd inkluderar elektrolytrubbningar, medfött långt QT-syndrom eller användning av andra läkemedel som orsakar QT-förlängning. Därför ska försiktighet vidtas till patienter med arytmier eller överledningsrubbningar, till patienter som behandlas med antiarytmika eller betablockerare och till patienter med signifikanta elektrolytrubbningar.

Fall av myokardischemi 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 myokardischemi.

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

Hos patienter som genomgått adenotonsillär kirurgi kan förebyggande av illamående och kräkningar med ondansetron maskera dold blödning. Dessa patienter bör därför övervakas noga efter administrering av ondansetron.

Barn och ungdomar:

Barn som ges ondansetron med hepatotoxiska kemoterapeutiska läkemedel bör övervakas noga för nedsatt leverfunktion.

Kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar:

Vid beräkning av dosen baserat på mg/kg och administrering av tre doser med 4 timmars intervall, kommer den totala dagliga dosen vara högre än om den ges som en engångsdos på 5 mg/m² följt av en peroral dos. Den jämförbara effekten av dessa två olika dosregimer har inte undersökts vid kliniska prövningar. En korsstudie indikerar vid jämförelse likvärdig effekt för bägge dosregimer (se avsnitt 5.1).

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 belägg för att ondansetron vare sig inducerar eller inhiberar metabolismen av andra läkemedel som vanligen administreras samtidigt. Specifika studier har visat att ondansetron inte interagerar med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 enzymer: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. På grund av mängden enzym kapabla att metabolisera ondansetron, kompenseras enzyminhämmning 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.

Apomorfin

Mot bakgrund av rapporter om svår hypotoni och medvetandeförlust när apomorfin gavs tillsammans med ondansetron, är samtidig användning av apomorfin och ondansetron kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

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

Tramadol

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

Användning av ondansetron tillsammans med QT-förlängande läkemedel kan resultera i ytterligare QT-förlängning. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner) kan öka risken för arytmier (*se avsnitt 4.4*).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder ska överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

Baserat på erfarenhet från epidemiologiska studier i människa misstänks ondansetron orsaka läpp- och/eller gomspalt vid administrering under den första trimestern av graviditeten.

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 tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet.

Ondansetron bör inte användas under den första trimestern av graviditeten.

Amning

Studier har visat att ondansetron passerar över i modersmjölken hos digivande djur. Därför rekommenderas att mödrar som behandlas med ondansetron inte ska amma.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ondansetron har ingen eller obetydlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade under rubriker som anger frekvens enligt följande indelning: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$) inkluderande enstaka rapporter. Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapportering efter marknadsföring.

Följande frekvenser är en uppskattning vid användning av rekommenderade standarddoser av ondansetron enligt indikation och formulering.

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⁽¹⁾)

Sällsynta: Yrsel vid snabb intravenös administrering, som i de flesta fall kan förebyggas eller lindras genom förlängning av infusionstiden.

Hjärtat:

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

Sällsynta: Förlängt QT-intervall (även Torsade de Pointes).

Ingen känd frekvens: myokardis kemi (se avsnitt 4.4)

Blodkärl:

Vanliga: Värmekänsla och flush.

Mindre vanliga: Hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

Mindre vanliga: Hicka.

Magtarmkanalen:

Vanliga: Förstoppning.

Lever och gallvägar:

Mindre vanliga: Asymptomatiskt förhöjda leverfunktionsvärden³.

Ögon

Sällsynta: Övergående visuella förändringar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid intravenös administrering.

Mycket sällsynta: Övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös administrering.⁽²⁾

1. Har observerats utan definitiva tecken på bestående kliniska följdtilstånd.
2. I de flesta fall där det rapporterades blindhet, gick det över på 20 minuter. De flesta av patienterna hade fått cytostatika, inklusive cisplatin. Några av fallen av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.
3. Detta har huvudsakligen observerats hos patienter som fått kemoterapi behandling med cisplatin.

Barn

Biverkningsprofilen hos barn och ungdomar var jämförbar med den som sågs hos vuxna.

4.9 Överdoser

Man vet inte mycket om överdosering med ondansetron, endast ett begränsat antal patienter har fått en överdos.

Tecken på överdosering som har rapporterats är visuella förändringar, svår förstoppning, hypotension och en vasovagal episod med övergående AV block II.

I alla fallen så försvann symtomen.

Ondansetron förlänger QT-intervallet beroende på given dos. ECG-övervakning rekommenderas vid överdosering.

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

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

Pediatrik population

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, serotonin (5-HT₃) antagonister

ATC-kod: A04A A01

Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och selektiv 5-HT₃-receptorantagonist.

Den specifika antiemetiska verkningsmekanismen är inte känd. Kemoterapeutika och strålbehandling kan inducera frisättning av 5-HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala afferenta nerver via 5-HT₃-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 illamående. Ondansetrons antiemetiska effekt vid illamående till följd av kemoterapi/strålbehandling kan sannolikt förklaras av 5-HT₃-receptorantagonism i neuron belägna i både perifera och centrala nervsystemet. Ondansetrons mekanism vid postoperativt illamående är okänd, men kan vara densamma som vid cytotoxiskt inducerad illamående och kräkning.

I en farmakopsykologisk studie på friska frivilliga har ondansetron inte visat sig ha någon sederande effekt.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin.

Ondansetrons roll vid opiatinducerad emes är ännu ej fastställd.

Pediatrik population

Kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar

Effekten av ondansetron vid kontroll av kräkningar och illamående vid kemoterapi i samband med cancer bedömdes i en randomiserad dubbelblind studie med 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år. Under dagarna med kemoterapi gavs patienterna antingen 5 mg/m² ondansetron i.v. + efter 8-12 timmar 4 mg ondansetron p.o. eller 0,45 mg/kg ondansetron i.v. + efter 8-12 timmar placebo p.o. Efter kemoterapi fick

bägge grupperna 4 mg ondansetron mixtur två gånger dagligen i 3 dagar. Total kontroll över kräkningarna på den värsta dagen vid kemoterapi var 49 % (5 mg/m² i.v. + 4 mg ondansetron p.o.) och 41 % (0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o.). Efter kemoterapin fick bägge grupperna 4 mg ondansetron 2 gånger dagligen i 3 dagar.

En randomiserad dubbelblind placebokontrollerad studie med 438 patienter i åldrarna 1 till 17 år påvisade total kontroll över kräkningarna på den värsta dagen vid kemoterapi hos

- 73% av patienterna när ondansetron administrerades intravenöst med en dos på 5 mg/m² i.v. tillsammans med 2-4 mg dexametason p.o. och hos
- 71 % av patienterna när ondansetron administrerades som mixtur med en dos på 8 mg + 2-4 mg dexametason p.o. under dagarna med kemoterapi.

Efter kemoterapin fick bägge grupperna 4 mg ondansetron mixtur 2 gånger dagligen i 2 dagar.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader undersöktes i en öppen, icke jämförande, enarmad studie. Alla barnen fick tre doser ondansetron på 0,15 mg/kg intravenöst, som administrerades 30 minuter innan kemoterapin påbörjades och sedan vid fyra och åtta timmar efter den första dosen. Total kontroll över kräkningarna uppnåddes hos 56 % av patienterna.

En annan öppen, icke-operativ, enarmad undersökte effekten av en intravenös dos på 0,15 mg/kg av ondansetron följd av två doser ondansetron på 4 mg till barn som var 12 år och 8 mg till barn i åldern \geq 12 år (totalt antal barn n = 28). Total kontroll över kräkningarna uppnåddes hos 42 % av patienterna.

Förebyggande av post-operativt illamående och kräkningar

Effekten av en engångsdos ondansetron för att förebygga post-operativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på 670 barn i åldrarna 1 till 24 månader (korrigerad ålder \geq 44 veckor, vikt \geq 3 kg). Utvalda försökspersoner planerades in för att genomgå effektiv operation under generell anestesi och hade en ASA-status på \leq III. En engångsdos av ondansetron på 0,1 mg/kg administrerades inom fem minuter efter insättning av anestesi. Andelen patienter som upplevde minst en kräkning under en 24-timmars bedömningsperiod (ITT) var större för patienter med placebo än de som gavs ondansetron (28 % mot 11 % p=0,0001).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral tillförsel absorberas ondansetron passivt och fullständigt och genomgår förstapassagemetabolism (biotillgänglighet cirka 60%). Maximal plasmakoncentration på omkring 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timme efter intag av en 8 mg-dos. För doser över 8 mg ökar den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen vilket kan tyda på en minskning i förstapassagemetabolism vid högre orala doser. Biotillgängligheten efter en oral dos är något förhöjd i samband med födointag men opåverkad av antacida. Studier på äldre friska frivilliga har visat små, kliniskt insignifikanta, åldersrelaterade öknningar av ondansetron i både oral biotillgänglighet (65%) och halveringstid (5 timmar). Könsskillnader sågs i dispositionen av ondansetron. Kvinnor uppvisade en större hastighet och grad av absorption efter oral dos samt minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerat efter vikt).

Distribution

Dispositionen för ondansetron efter peroral, intramuskulär och intravenös administrering är likartad, med en terminal halveringstid på ca 3 timmar och en distributionsvolym vid steady state på ca 140 liter. Ekvivalent systemisk exponering uppnås efter intramuskulär och intravenös administrering av ondansetron.

Metabolism

Plasmaproteinbindningen är 70-76%. Någon direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte kunnat fastställas. Ondansetron elimineras huvudsakligen via hepatiske metabolism via ett flertal enzymvägar. Mindre än 5% av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Frånvaron av CYP2D6-enzym påverkar inte farmakokinetiken. Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade vid upprepad dosering.

I en studie med 21 pediatrika patienter i åldrarna 3 till 12 år som genomgick elektiv kirurgi under allmänarkos, var absolutvärdena för både clearance och distributionsvolym för ondansetron efter en intravenös engångsdos med 2 mg (3-7 år) eller 4 mg (8-12 år) reducerade. Storleken på skillnaderna var åldersrelaterade, med clearance som minskade från 300 ml/min vid 12 års ålder till 100 ml/min vid 3 års ålder. Distributionsvolymen minskade från ca 75 l vid 12 års ålder till 17 l vid 3 års ålder. Användning av viktbaserad dosering (0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg) kompenserar för dessa skillnader och normaliserar den systemiska exponeringen hos pediatrika patienter.

Eliminering

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-60 ml/min) är både systemisk clearance och distributionsvolym reducerad vilket resulterar i en lätt, kliniskt insignifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion som behövde regelbunden hemodialys (studerade mellan dialystillfällena) var farmakokinetiken väsentligen oförändrad.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter oral, intravenös eller intramuskulär dosering till patienter med svår leverfunktionsnedsättning är systemisk clearance markant reducerad med förlängd halveringstid (15-32 timmar) och en oral biotillgänglighet som närmar sig 100% till följd av reducerad presystemisk metabolism.

Barn och ungdomar (i åldern 1 månad 17 år)

Hos pediatrika patienter i åldern 1 till 4 månader (n=19) som genomgår 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 månader rapporterades vara ca 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienterna i åldersintervallen 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar för patientgruppen 1 till 4 månader kan delvis förklaras av att nyfödda och spädbarn har en högre andel kroppsvätska samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron.

Hos pediatrika patienter i åldern 3 till 12 år som genomgår elektiv kirurgi med generell anestesi var de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolymen av ondansetron reducerade jämfört med värdena hos vuxna patienter. Bägge parametrar ökade linjärt med vikten, och från 12 års ålder närmade de sig värdena för unga vuxna. När clearance och distributionsvolymen normaliserades av kroppsvikten var värdena för dessa parametrar likvärdiga mellan de olika åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenseras för åldersrelaterade förändringar och är effektiv vid normaliserad systemisk exponering hos pediatrika patienter.

En analys på populationsfarmakokinetik utfördes på 74 pediatrika cancerpatienter i åldern 6 till 48 månader och 41 kirurgipatienter i åldern 1 till 24 månader följt av intravenös administrering av ondansetron. Baserat på de populationsfarmakokinetiska parametrarna för patienter i åldern 1 månad till 48 månader, skulle administrering av den vuxenbaserade dosen (0,15 mg/kg intravenöst var 4:e timme för 3 doser) resultera i en systemisk exponering (AUC) jämförbar med den som observerats hos pediatrika kirurgipatienter (i åldern 5 till 24 månader), pediatrika cancerpatienter (i åldern 3 till 12 år) vid lika dosering, vilket visas i Tabell C. Denna exponering (AUC) är förenlig med det exponering/effekt-samband som beskrivits tidigare för pediatrika cancerpatienter, vilket visade en frekvens på 50% till 90% med AUC-värden mellan 170 till 250 ng.h/ml.

Tabell C. Farmakokinetik hos pediatrika patienter i åldern 1 månad till 18 år.

Studie	Patientgrupp	Ålder	N	AUC (ng.h/ml)	CL (l/h/kg)	Vd ₅₅ (l/kg)	T _{1/2} (h)
				Geometriskt medelvärde			Medel- värde
S3A40319 ¹	Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg)	1 – 4 månader	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg)	2 – 24 månader	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320	Cancer/Kirurgi	1 – 48	115	257	0,582	3,65	4,9

& S3A40319 Pop PK ^{2,3}	(0,15 mg/kg q4h/0,1 eller 0.2 mg/kg)	månader					
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 q4h)	1 – 18 år	21	247	0,599	1,9	2,8

1: Ondansetron intravenös engångsdos: 0,1 eller 0,2 mg/kg

2: Andel PK-patienter: 64% cancerpatienter och 36% kirurgipatienter.

3: Populationsuppskattning visar; AUC baserad på en dos på 0,15 mg/kg.

4: Ondansetron intravenös engångsdos: 2 mg (3 till 7 år) eller 4 mg (8 till 12 år)

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, toxicitet vid upprepade doser, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölken hos råtta, med mjölk/plasma-ratio 5,2. En studie på klonade jonkanaler från humanhjärta visade att ondansetron kan påverka hjärtats repolarisering genom blockad av HERG kaliumkanaler. Den kliniska betydelsen av detta är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ondansetron Bluefish 4 mg filmdragerade tabletter:

PVC/Aluminiumblister i yttkartong innehållande 5, 10, 15, 30, 50, 60 och 100 tabletter.

Ondansetron Bluefish 8 mg filmdragerade tabletter:

PVC/Aluminiumblister i yttkartong innehållande 5, 10, 15, 30, 50, 60 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ondansetron Bluefish 4 mg: 24094
Ondansetron Bluefish 8 mg: 24095

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2008-02-22/2012-11-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-30