

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron Bluefish 4 mg munsönderfallande tabletter
Ondansetron Bluefish 8 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje munsönderfallande tablett innehåller: 4 mg ondansetron.

Hjälpämnen med känd effekt

Aspartam (E951) 0,88 mg per 4 mg tablett.
Sorbitol (E420) upp till 8,442 mg per 4 mg tablett.
Glukos 0,3168 mg per 4 mg tablett
Svaveldioxid (E220) 0,000006 mg per 4 mg tablett.

Varje munsönderfallande tablett innehåller: 8 mg ondansetron.

Hjälpämnen med känd effekt

Aspartam (E951) 1,76 mg per 8 mg tablett.
Sorbitol (E420) upp till 16,884 mg per 8 mg tablett.
Glukos 0,6336 mg per 8 mg tablett.
Maltodextrin 0,179 mg per 8 mg tablett.
Svaveldioxid (E220) 0,000012 mg per 8 mg tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett.

Vita, platta, runda tabletter med fasad kant.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna:

Behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi och strålbehandling. Profylax mot postoperativt illamående och kräkningar hos vuxna.

Barn och Ungdomar:

Behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi hos barn i åldern ≥ 6 månader.
Profylax mot postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad.

4.2 Dosering och administreringssätt

Oral användning. Placera den munsönderfallande tabletten på tungan. Tabletten löses upp inom några sekunder.

För de olika dosregimerna finns lämpliga styrkor och beredningsformer tillgängliga.

Illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi och strålbehandling.

Vuxna:

Den emetogena effekten av cancerbehandling varierar beroende på dosering och vilken kombination av kemoterapi och strålbehandling som används. Administreringsätt och dosering med ondansetron bör vara flexibel och väljas enligt nedan.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling:

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

Initialt ges ondansetron vanligen direkt före emetogen kemoterapi eller strålbehandling följt av 8 mg oralt var 12:e timme.

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

Som skydd mot fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör oral behandling med ondansetron fortsätta i upp till 5 dagar efter en behandlingsomgång. Den rekommenderade dosen för oral administrering är 8 mg två gånger dagligen.

Högemetogen kemoterapi:

Till patienter som får högemetogen kemoterapi, t ex hög dos cisplatin, kan ondansetron ges intravenöst.

Som skydd mot fördröjt eller ihållande illamående efter de första 24 timmarna bör oral behandling med ondansetron fortsätta i upp till 5 dagar efter en behandlingsomgång. Den rekommenderade dosen för oral administrering är 8 mg två gånger dagligen.

Barn (> 2 år) och ungdomar (< 18 år):

Erfarenhet av pediatrik användning av ondansetron är begränsad. Hos barn äldre än 2 år kan ondansetron administreras som en intravenös engångsdos på 5 mg/m² under 15 minuter omedelbart före kemoterapi, följt av 4 mg oralt tolv timmar senare. Oral dosering baserad på kroppsytan bör pågå upp till 5 dagar efter genomförd behandling. Barn med en total kroppsytan mellan 0,6 och 1,2 m² ska ges 4 mg två gånger dagligen. Barn med en kroppsytan över 1,2 m² ges 8 mg två gånger dagligen.

Pediatrik population:

Illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi hos barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar: Dosen för behandling av illamående och kräkningar som orsakas av kemoterapi beräknas utifrån kroppsytans area eller kroppsvikt – enligt tabell nedan. Dosering som är baserad på kroppsvikt resulterar i högre doser jämfört med de doser som baseras på kroppsytan – se avsnitt 4.4 och 5.1. Det finns inga tillgängliga data från kontrollerade kliniska studier avseende profylaxbehandling med ondansetron av fördröjt eller ihållande illamående och kräkningar. Det finns inga tillgängliga data från kontrollerade kliniska studier avseende användning av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar som orsakas av strålbehandling hos barn.

Dosering baserat på kroppsytans area:

Ondansetron bör administreras direkt före kemoterapi med en intravenös singeldos på 5 mg/m². Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

Oral dosering kan inledas 12 timmar senare och kan pågå i upp till 5 dagar. Se Tabell 1 nedan. Den totala dagliga dosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

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

Kroppsytta (area)	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
$<0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² intravenöst plus 2 mg oral lösning efter 12 timmar	2 mg oral lösning var 12:e timme
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² intravenöst plus 4 mg oral lösning eller tablett efter 12 timmar	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

a. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

b. Den totala dagliga dosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Dosering baserat på kroppsvikt:

Viktbaserad dosering resulterar i högre dagliga doser jämfört med doser som är baserade på kroppsytans area – se avsnitt 4.4 och 5.1.

Ondansetron bör administreras direkt före kemoterapi som en singel intravenös dos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

Ytterligare två intravenösa doser kan ges i 4 timmars intervall. Den totala dagliga dosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg. Oral dosering kan inledas 12 timmar senare och kan pågå i upp till 5 dagar. Se tabell 2 nedan.

Tabell 2: Dosering baserad på kroppsvikt vid kemoterapi – Barn i åldern ≥ 6 månader och ungdomar.

Kroppsvikt	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	2 mg oral lösning var 12:e timme
$> 10 \text{ kg}$	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

a. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

b. Den totala dagsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg.

Äldre:

Ondansetron tolereras väl av patienter över 65 år och inga förändringar av dosering, doseringsfrekvens eller administrering krävs.

Se även ”Särskilda patientgrupper”.

Postoperativt illamående och kräkningar

Vuxna:

Prevention av postoperativt illamående och kräkningar.

I förebyggande syfte mot postoperativt illamående och kräkningar kan ondansetron ges oralt eller som intravenös injektion.

Oral administrering:

16 mg en timme före anestesi.

Alternativt 8 mg en timme före anestesi, följt av ytterligare två doser om 8 mg med åtta timmars mellanrum.

Behandling av befintligt postoperativt illamående och kräkningar

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

Barn (>2 år) och ungdomar (<18 år):

Som profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar rekommenderas långsam intravenös injektion.

Pediatrik population:

Postoperativt illamående och kräkningar hos barn i åldern ≥ 1 månad och ungdomar

Oral formulering:

Det finns inga studier med oralt administrerat ondansetron som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar. Långsam intravenös injektion rekommenderas istället.

Injektion:

Som profylax av postoperativt illamående och kräkningar hos barn och ungdomar, som genomgår kirurgi under generell anestesi, kan en långsam (inte mindre än 30 sekunder), intravenös singeldos på 0,1 mg/kg upp till max 4 mg administreras antingen före, vid eller efter anestesi.

Det finns inga tillgängliga data avseende användning av ondansetron för behandling av postoperativa kräkningar hos barn under 2 år.

Äldre:

Det finns begränsad erfarenhet av användning av ondansetron för profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos äldre. Dock tolereras ondansetron väl av patienter över 65 år som behandlas med kemoterapi.

Se även "Särskilda patientgrupper"

Särskilda patientgrupper

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Ingen förändring i dygnsdos, doseringsfrekvens eller administreringsväg krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion:

Clearance för ondansetron är signifikant reducerat och halveringstiden i serum är signifikant förlängd hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. För sådana patienter får en daglig dos på totalt 8 mg inte överskridas.

Patienter med nedsatt spartein/debrisokin-metabolism:

Eliminationshalveringstiden för ondansetron förändras inte hos patienter som klassats som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen kommer upprepad dosering till sådana patienter att ge samma nivåer av läkemedelsexponering som för övriga grupper. Ingen förändring i daglig dos eller doseringsfrekvens krävs.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen (ondansetron) eller andra selektiva 5-HT₃-receptorantagonister (t.ex. granisetron, dolasetron) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighet har rapporterats hos patienter som uppvisat överkänslighet mot andra selektiva 5HT₃-receptorantagonister.

Eftersom ondansetron är känt för att öka tiden för passage genom tjocktarmen, bör patienter med symtom på subakut intestinal obstruktion övervakas efter administrering.

Mycket sällan och framför allt vid intravenös behandling med ondansetron, har övergående EKG-förändringar, inklusive förlängning av QT-intervall rapporterats. Försiktighet bör iaktas hos patienter med arytmier eller överledningsrubbningar, patienter som behandlas med antiarytmika eller betablockerare och patienter med signifikanta elektrolytstörningar.

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.

Pediatrisk population:

Respiratoriska händelser bör behandlas symtomatiskt, och de bör särskilt uppmärksammas eftersom de kan föregå överkänslighetsreaktioner. Barn och ungdomar som får ondansetron tillsammans med hepatotoxisk kemoterapi bör noga övervakas med avseende på nedsatt leverfunktion.

Illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi:

När doseringen baseras på kg kroppsvikt (3 doser med 4 timmars intervall), kommer den totala dagliga dosen att vara högre än vid dosering baserad på kroppsarea (singeldos på 5 mg/m² kroppsytta med en efterföljande oral dos).

Effekten av de två olika doseringsregimerna har inte jämförts i några kliniska studier. Korsförsök (cross trial) indikerar liknande effekter för båda regimerna – se avsnitt 5.1.

Varningar relaterade till hjälpämnen i läkemedlet:

Ondansetron Bluefish munsönderfallande tabletter innehåller aspartam (E 951). Aspartam hydrolyseras i magtarmkanalen vid oralt intag. En av de huvudsakliga hydrolysisprodukterna är fenylalanin. Det kan vara skadligt för personer med fenylketonuri. Det saknas prekliniska och kliniska data för användning av aspartam till spädbarn som är yngre än 12 veckor.

Ondansetron Bluefish munsönderfallande tabletter innehåller sorbitol (E 420). Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

Ondansetron Bluefish munsönderfallande tabletter innehåller glukos och maltodextrin. Patienter med följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: glukos-galaktos-malabsorption. Kan vara skadligt för tänderna.

Ondansetron Bluefish munsönderfallande tabletter innehåller svaveldioxid (E 220). Kan i sällsynta fall orsaka allvarliga överkänslighetsreaktioner och bronkospasm.

Ondansetron Bluefish munsönderfallande tabletter innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga belägg för att ondansetron vare sig inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel, som ofta administreras samtidigt som ondansetron. Särskilda studier har inte visat några farmakokinetiska interaktioner då ondansetron administreras med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, propofol eller tiopental.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450-enzym: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Denna mångfald av metaboliska enzymer med förmåga att metabolisera ondansetron gör att inhibition eller reducerad aktivitet av ett enzym (t.ex. genetiskt betingad CYP2D6-brist) normalt kan kompenseras av andra enzym och bör resultera i liten eller obetydlig förändring av total ondansetronclearance eller dosbehov.

Apomorfin

Baserat på rapporter om allvarlig hypotoni och medvetslöshet när ondansetron administrerades med apomorfihydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

Hos patienter som behandlas med potenta CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin och rifampicin) ökade oralt clearance av ondansetron fyrfaldigt och koncentrationen av ondansetron i blodet minskade. Dosjustering av ondansetron är förmodligen nödvändigt.

Tramadol

Data från mindre studier indikerar att ondansetron kan minska 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 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

I psykomotoriska studier påverkar inte ondansetron prestation och har ej heller sederande effekt.

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 ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) inkluderande enstaka rapporter. Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar härrör huvudsakligen från kliniska prövningar. Hänsyn har tagits till incidensen för placebo. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar härrör huvudsakligen från spontanrapportering efter marknadsföring.

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

Immunsystemet

Sällsynta: Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: Huvudvärk.

Mindre vanliga: Krampanfall, rörlighetsstörningar inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoniska reaktioner, okulogrya kriser och dyskinesi har observerats utan definitiva tecken på bestående men.

Sällsynta: Yrsel under IV-administrering, som i de flesta fall uteblir eller upphör om infusionsperioden förlängs.

Ögon

Sällsynta: Övergående synstörningar (t.ex. dimsyn) under intravenös administrering.

Mycket sällsynta: Övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös administrering.

I majoriteten av dessa fall hade synen kommit tillbaka inom 20 minuter. De flesta patienter hade fått kemoterapeutika som inkluderande cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

Hjärtat

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

Mycket sällan har övergående EKG-förändringar, inklusive förlängning av QT-intervall, rapporterats.

Ingen känd frekvens: Myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Blodkärl

Vanliga: Värmekänsla och flush.

Mindre vanliga: Hypotoni.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga: Hicka.

Magtarmkanalen

Vanliga: Förstoppning.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Asymptomatiska förhöjningar i leverfunktionstester. Detta observerades vanligen hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns endast begränsad erfarenhet av överdosering med ondansetron, dock har ett begränsat antal patienter fått överdoser. Tecken på överdosering som rapporterats är synrubbingar, svår förstoppning, hypotoni och en vasovagal episod med övergående AV-block II. Symptomen var övergående i alla kända fall. Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron. Därför ska adekvat symtomatisk och understödjande behandling ges i de fall där en överdos misstänks.

Användning av ipecacuana för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas inte, eftersom dess effekt sannolikt kommer att utebli på grund av ondansetrans antiemetiska egenskaper.

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: Serotonin (5-HT₃) antagonister ATC-kod: A04AA01

Ondansetron är en potent och mycket selektiv 5-HT₃-receptorantagonist. Den specifika verkningsmekanismen mot kräkningar och illamående är inte känd. Kemoterapeutika och strålbehandling kan orsaka utsöndring av 5-HT i tunntarmen, vilket initierar en kräkningsreflex genom att aktivera vagala afferenter via 5-HT₃-receptorer.

Ondansetron blockerar initiering av denna reflex. Aktivering av vagala afferenter kan också orsaka utsöndring av 5-HT i area postrema, på botten av den fjärde ventrikeln i hjärnan, och detta kan leda till illamående genom en central mekanism. Ondansetrans effekt vid illamående och kräkningar till följd av cytotoxisk kemoterapi eller strålbehandling kan sannolikt förklaras av 5HT₃-receptorantagonism i neuron belägna i både perifera och centrala nervsystemet.

Verkningsmekanismerna vid postoperativt illamående och kräkning är okänd, men kan vara desamma som vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkning.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationen av prolaktin.

Ondansetrans roll vid opiatinducerad emes har ännu inte fastslagits.

Pediatrisk population:

Illamående och kräkningar orsakade av kemoterapi

Effekten av ondansetron vid kontrollerande av emes och illamående som orsakas av kemoterapi har studerats i randomiserade dubbelblinda studier av 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år. Under de dagarna kemoterapi gavs fick patienterna antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst + efter 8-12 timmar ondansetron 4 mg peroralt eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + efter 8-12 timmar placebo peroralt. Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron oral lösning två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig kontroll av emes var under kemoterapi 49 % (5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) respektive 41 % (0,45 mg/kg intravenöst + placebo). Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron oral lösning två gånger dagligen i tre dagar.

I en randomiserad dubbelblind placebostudie av 438 patienter i åldern 1-17 år påvisades en fullständig kontroll av emes på 73 % av patienterna när ondansetron administrerades intravenöst med en dos på 5 mg/m² tillsammans med 2-4 mg dexametason peroralt och hos 71 % av patienterna där ondansetron administrerades som oral lösning på en dos av 8 mg + 2-4 mg dexametason peroralt. Efter kemoterapi fick båda grupperna 4 mg ondansetron oral lösning två gånger per dag i 2 dagar.

Effekten av ondansetron hos 75 barn i åldern 6-48 månader undersöktes i en open-label, icke-komparativ, singel-arm studie. Alla barn fick tre 0,15 mg/kg doser av ondansetron intravenöst, administrerat 30 minuter före start av kemoterapi och sedan vid 4 och 8 timmar efter första dosen. Fullständig kontroll av emes förekom hos 42 % av patienterna.

En annan open-label, icke-operativ, singel-arm studie studerade effekten av en intravenös dos på 0,15 mg/kg ondansetron och efterföljande två doser av ondansetron på 4 mg för barn i åldern ≤ 12 år och 8 mg för barn i åldern ≥ 12 år (total antal barn n=28). Fullständig kontroll av emes uppnåddes hos 42 % av patienterna.

Prevention av postoperativt illamående och kräkningar

Effekten av en singeldos ondansetron i förebyggande syfte mot postoperativt illamående och kräkningar har studerats i en randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie på 670 barn i åldern 1-24 månader (≥ 44 veckor efter befruktning, vikt ≥ 3 kg). Till patienter som var planerade att undergå effektiv operation under allmän anestesi och som även hade en ASA status < III, gavs en singeldos av ondansetron på 0,1 mg/kg inom fem minuter efter det att anestesi hade administrerats. Andelen patienter som upplevde åtminstone en kräkningsepisod under den 24 timmar långa uppföljningsperioden, var högre hos de patienter som fick placebo än hos de som fick ondansetron (28 % mot 11 %, p<0,0001).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter peroral administrering absorberas ondansetron snabbt och en maximal plasmakoncentration på omkring 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timme efter intag av en 8 mg dos. Den orala lösningen och tablettorna är bioekvivalenta och har en absolut oral biotillgänglighet på 60 %. Dispositionen för ondansetron efter peroral, intravenös och intramuskulär dosering är likartad med en terminal halveringstid på ca 3 timmar och en distributionsvolym vid steady state på ca 140 liter. Ondansetron är inte starkt proteinbundet (70-76 %) och elimineras huvudsakligen via hepatisk metabolism via ett flertal enzymvägar. Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras oförändrad i urinen. Frånvaron av CYP2D6-enzym (debrisokin-polymorfism) påverkar inte farmakokinetiken hos ondansetron. Ondansetrons farmakokinetiska egenskaper är oförändrade vid upprepade dosering.

Studier på äldre friska frivilliga har visat små, kliniskt insignifikanta, åldersrelaterade ökningsar av ondansetron i både oral biotillgänglighet (65 %) och halveringstid (5 timmar). Genusskillnader påvisades i

dispositionen av ondansetron, där kvinnor uppvisade snabbare och större absorption än män efter en oral dos, samt reducerad systemisk clearance och distributionsvolym (justerat för vikt).

Barn och ungdomar (1 månad till 17 år)

Hos patienter i åldern 1-4 månader (n=19) som genomgår kirurgi, var vikt-normaliserad clearance ca 30 % lägre än hos patienter i åldern 5-24 månader (n=22) jämfört med patienter i åldern 3-12 år. Hos patienter i åldern 1-4 månader var den genomsnittliga halveringstiden 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldern 5-24 månader och 3-12 år. Skillnaden i farmakokinetiska parametrarna hos patienter i åldern 1-4 månader kan förklaras av en högre procentuell skillnad i den totala vattenmängden i kroppen hos nyfödda barn och spädbarn, samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga substanser så som ondansetron.

Hos patienter i åldern 3-12 år som genomgår elektiv kirurgi med allmän anestesi, reducerades de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron jämfört med värdena för vuxna patienter. De båda parametrarna ökade linjärt med vikt, och vid 12 års ålder närmade sig värdena dem som ses hos ungdomar. Dock är de vikt-normaliserade värdena för clearance och distributionsvolym lika mellan de olika åldersgrupperna. Dosering baserad på kroppsvikt kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektivt för normalisering av systemisk exponering hos pediatrika patienter.

Farmakokinetisk populationsanalys genomfördes på 74 cancerpatienter i åldern 6-48 månader och på 41 kirurgipatienter i åldern 1-24 månader efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på de farmakokinetiska parametrarna för populationen 1-48 månaders ålder, borde administrering av vuxendos (3 doser om 0,15 mg/kg intravenöst med fyra timmars intervall) resultera i en systemisk exponering (AUC) som är jämförbar med exponeringen hos kirurgipatienter i åldern 5 till 24 månader och cancerpatienter i åldern 3-12 år, som får liknande doser, i enlighet med Tabell C. Denna exponering (AUC) är i linje med det exponering-effektförhållande som beskrivits tidigare för pediatrika cancerpatienter, vilka visade en svarsfrekvens på 50-90 % och AUC-värden på 170-250 ng*timme/ml.

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

Studie	Patientpopulation (Intravenös dos)	Ålder	N	AUC (ng*h/ml)	CL (l/h/kg)	Vd _{ss} (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 ²	Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg)	5-24 månader	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Cancer/kirurgi (0,15 mg/kg q ^{4h} / 0,1 eller 0,2 mg/kg)	1-48 månader	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 q ^{4h})	4-18 år	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Intravenös singeldos av ondansetron: 0,1 eller 0,2 mg/kg

2 Population PK Patienter: 64 % cancerpatienter och 36 % kirurgipatienter.

3 Värden från populationen visar; AUC baserat på en dos på 0,15 mg/kg.

4 Intravenös singeldos av ondansetron: 2 mg (3-7 år) eller 4 mg (8-12 år)

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance >15 ml/min) är både systemisk clearance och distributionsvolymen reducerad vilket resulterar i en lätt, kliniskt insignifikant ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). Vid en studie bland patienter med allvarlig njurfunktionsnedsättning, som behövde regelbunden hemodialys (studerats mellan dialyser), visades ondansetrons farmakokinetik vara i stort sett oförändrad.

Hos patienter med allvarlig leverfunktionsnedsättning är systemisk clearance markant reducerad med förlängd eliminationshalveringstid (15-32 timmar) och en oral biotillgänglighet som närmar sig 100 % till följd av reducerad presystemisk metabolism.

För doser över 8 mg ökar den systemiska exponeringen mer än proportionellt mot dosen, vilket kan tyda på en minskning i förstapassage-metabolism vid högre orala doser. Biotillgängligheten efter en oral dos är något förhöjd i samband med födointag men opåverkad av antacida.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Preklinisk data baserad på gängse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölk hos råttor med en mjölk/plasma-kvot på 5,2:1

En studie av klonade jonkanaler från humanhjärta visade att ondansetron har potential att påverka hjärtats repolarisering via blockering av HERG-kaliumkanaler.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Aspartam (E951)

Krospovidon typ B

Magnesiumstearat

Mikrokristallin cellulosa

Pharmaburst TM C1 (mannitol E421, sorbitol E420, krospovidon typ A och kolloidal kiseldioxid)

Jordgubbsarom (glukos, maltodextrin, gummi arabicum E414, 2,3 % och svaveldioxid E220)

Natriumstearyl fumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ondansetron Bluefish munsönderfallande tabletter förpackas i endosblisterförpackningar av OPA/Al/PVC-Al.

Förpackningsstorlekar: 6x1, 10x1, 14x1, 20x1, 30x1, 50x1, 60x1, 100x1 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

Bluefish Pharmaceuticals AB
Box 49013
100 28 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ondansetron Bluefish 4 mg: 26389
Ondansetron Bluefish 8 mg: 26390

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-01-15
Datum för den senaste förnyelsen: 2012-10-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-30