

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ondansetron EQL Pharma 4 mg filmdragerade tabletter
Ondansetron EQL Pharma 8 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 4 mg eller 8 mg ondansetron.

Hjälpämne(n) med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 46 mg respektive 92 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

4 mg tabletterna är vita, runda bikonvexa filmdragerade tabletter, släta på båda sidorna, diameter 6,00 mm $\pm$ 0,2 mm.

8 mg tabletterna är vita, runda bikonvexa filmdragerade tabletter med en brytskåra på ena sidan, slät på andra sidan, diameter 8,00 mm $\pm$ 0,2. Tabletten kan delas i lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ondansetron är indicerat för behandling av illamående och kräkningar inducerade av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling, och för profylax och behandling av post-operativt illamående och kräkningar.

Pediatrisk population:

Behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi hos barn $\geq$ 6 månader. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn $\geq$ 1 månad.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Peroral användning

Lämpliga styrkor och läkemedelsformer finns tillgängliga för olika dosregimer.

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller strålbehandling

Vuxna

Den emetogena potentialen för cancerbehandlingar varierar beroende på dosering och kombinationerna av kemoterapi och strålbehandlingsregimer som använts. Administreringsväg och dos av Ondansetron ska vara anpassningsbar och väljas enligt nedan.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling

För patienter som får emetogen kemoterapi eller strålbehandling kan ondansetron ges antingen via peroral eller intravenös administrering.

För de flesta patienter som får emetogen kemoterapi eller strålbehandling ska ondansetron initialt administreras intravenöst omedelbart före behandling, följt av 8 mg peroralt var tolfte timme.

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

För att skydda mot fördröjd och långvariga kräkningar efter de första 24 timmarna ska peroral eller rektal behandling med ondansetron associerad med dexametason fortsätta i upp till 5 dagar efter en behandlingsomgång. Den rekommenderade dosen för peroral administrering är 8 mg två gånger dagligen.

Högemetogen kemoterapi

För patienter som får högemetogen kemoterapi, t.ex. högdos cisplatin, kan ondansetron ges via intravenös administrering.

För att skydda mot fördröjd eller långvariga kräkningar efter de första 24 timmarna ska peroral ondansetron behandling fortsätta i upp till 5 dagar efter en behandlingsomgång. Den rekommenderade dosen för peroral administration är 8 mg två gånger dagligen.

Pediatrisk population:

Kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar hos barn ≥ 6 månader och ungdomar

Dosen för behandling av kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar kan beräknas baserat på kroppsytan (BSA) eller vikt, se nedan. Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Oral lösning finns tillgängligt för administrering till pediatriska patienter med en kroppsvikt under 10 kg eller en kroppsytan under 0,6 m² eller som i annat fall inte kan svälja tabletter.

Dosering baserad på BSA:

Ondansetron EQL Pharma ska administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös enkeldos på 5 mg/m². Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg. Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar. Se tabell 1 nedan.

Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Tabell 1: BSA-baserad dosering för kemoterapi – Barn ≥ 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 oral lösning eller tablett efter 12 timmar	2 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme
$\geq 0,6$ m ²	5 mg/m ² i.v. 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 dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Dosering baserad på kroppsvikt:

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med BSA-baserad dosering (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Ondansetron ska administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös enkeldos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg. Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg. Peroral dosering kan påbörjas tolv timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar. Se tabell 2 nedan.

Tabell 2: Dosering baserad på vikt vid kemoterapi - barn ≥ 6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1 ^(a, b)	Dag 2-6 ^(b)
= 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg med 4 timmars intervall	2 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme
> 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg med 4 timmars intervall	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

^a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

^b Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg

Äldre

Ondansetron tolereras väl av patienter över 65 år och inga ändringar i dos, doseringsfrekvens eller administreringsväg krävs.

Se även "Särskilda populationer".

Postoperativt illamående och kräkningar

Vuxna

Profylax av postoperativt illamående och kräkningar

För profylax av postoperativt illamående och kräkningar kan ondansetron administreras peroralt eller via intravenös injektion.

För oral administrering:

16 mg en timme för anestesi

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

Behandling av etablerat postoperativt illamående och kräkningar

För behandling av etablerat postoperativt illamående och kräkningar rekommenderas intravenös administration.

Pediatrik population:

Postoperativt illamående och kräkningar hos barn ≥ 1 månad och ungdomar:

Peroral formulering:

Inga studier har utförts för peroral användning av ondansetron i profylax eller behandling av postoperativt illamående eller kräkningar; för detta ändamål rekommenderas långsam i.v. injektion.

Injektion: För profylax av PONV (postoperativt illamående och kräkningar) hos pediatrika patienter som opereras under generell anestesi kan en enkeldos ondansetron administreras genom långsam intravenös injektion (inte mindre än 30 sekunder) i en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, vid eller efter induktion av anestesi.

Det finns inga data om användning av ondansetron vid behandling av postoperativt illamående eller kräkningar hos barn under 2 år.

Äldre

Det finns begränsad erfarenheten av användning av ondansetron vid profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos äldre, dock tolereras ondansetron väl hos patienter över 65 år som får kemoterapi.

Se även "Särskilda populationer".

Speciella populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga förändringar i dygnsdos, frekvensen av dosering, eller administreringsväg krävs.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Clearance för ondansetron är signifikant reducerad och halveringstiden i serum signifikant förlängd hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Hos dessa patienter ska en dygnsdos på totalt 8 mg inte överskridas.

Patienter med långsam spartein/debrisokin-metabolism:

Eliminationshalveringstiden för ondansetron förändras inte hos patienter som klassats som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen ger upprepad dosering till dessa patienter samma nivåer av läkemedelsexponering som för populationen i allmänhet. Ingen förändring av dygnsdos eller dosfrekvens krävs.

4.3 Kontraindikationer

Baserat på rapporter av djupgående hypotoni och medvetslöshet när ondansetron administrerats med apomorfihydroklorid, är samtidig användning av apomorfin 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 uppvisat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-receptorantagonister. Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare ska särskilt uppmärksamma dessa som förstadiet till överkänslighetsreaktioner.

Sällan har övergående EKG-förändringar inklusive förlängt QT-intervall rapporterats hos patienter som får ondansetron. Dessutom har fall av Torsade de Pointes rapporterats, efter godkännande för försäljning, hos patienter som använder ondansetron.

Ondansetron ska administreras med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc-intervallet. Dessa tillstånd inkluderar patienter med elektrolytrubbningar, med medfödd långt QT-syndrom eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning. Därför ska försiktighet iakttas hos patienter med hjärtrytm eller ledningsstörningar, hos patienter som behandlas med antiarytmika eller beta-adrenerga blockerande medel och hos 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 ska patienter med tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter administrering.

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

Pediatrik population

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

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi (CINV):

Om dosen beräknas som mg/kg och administreras vid tre tillfällen med 4-timmars intervall kommer den totala dygnsdosen bli högre än om en enkeldos på 5 mg/m² ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av effekten mellan de två olika sätten att dosera har inte undersökts i kliniska studier. En jämförelse mellan studier tyder på samma effekt av båda doseringsregimerna (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 varken inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel som ges samtidigt. Studier har visat att det inte finns några interaktioner när ondansetron ges samtidigt med alkohol, temazepan, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 enzymer: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. På grund av mångfalden av metabola enzym vilka kan metabolisera ondansetron kompenseras enzyminhibering eller minskad aktivitet hos ett enzym (t.ex. genetisk CYP2D6-brist) normalt sett av andra enzym och bör resultera i en liten eller obetydlig förändring av totalt clearance för ondansetron eller dosbehov.

Apomorfin

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

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

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

Tramadol

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

Samtidig användning av ondansetron 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 bör överväga att använda preventivmedel.

Graviditet

Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka läpp- och/eller gomspalt vid administrering under graviditetens första trimester.

I en kohortstudie omfattande 1,8 miljoner graviditeter förknippades användning av ondansetron under den första trimestern med en ökad risk för läpp- och/eller gomspalt (3 ytterligare fall per 10 000 behandlade kvinnor; justerad relativ risk, 1,24 (95 % CI 1,03 – 1,48)).

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet. Ondansetron ska inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Tester har visat att ondansetron passerar över i mjölk hos digivande djur. Därför rekommenderas mammor som får ondansetron att inte amma sina barn.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ondansetron EQL Pharma har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade efter organklass och frekvens. Frekvensen definieras som: mycket vanliga ($>1/10$), vanliga ($>1/100$, $<1/10$), mindre vanliga ($>1/1\ 000$, $<1/100$), sällsynta ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$), mycket sällsynta ($<1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga biverkningar grundar sig på kliniska prövningar. Incidenser för placebogrunder har beaktats. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar grundar sig på spontanrapporter efter godkännande för försäljning. Följande frekvenser är estimerade efter rekommenderade standarddoser av ondansetron enligt indikation och läkemedelsform.

Immunsystemet

Sällsynta:

Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga:

Huvudvärk.

Mindre vanliga:

Kramper, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala effekter såsom dystoniska effekter, oculogyr kris och dyskinesi) (1). Yrsel vid i.v. administrering, vilket i de flesta fall kan förhindras eller lösas genom förlängning av infusionstiden.

Sällsynta:

Hjärtat

Mindre vanliga:

Arytmier, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning.

Bradykardi.

Sällsynta:

QTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes). Myokardischemi (se avsnitt 4.4)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

Blodkärl

Vanliga:

Upplevelse av värmekänsla eller rodnad.

Mindre vanliga:

Hypotension.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Mindre vanliga:

Hicka.

Mag-tarmkanalen

Vanliga:

Förstoppning.

Lever och gallvägar

Mindre vanliga:

Asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden.

Ögon

Sällsynta:

Övergående visuella förändringar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid i.v. administrering.

Mycket sällsynta:

Övergående blindhet huvudsakligen vid i.v. administrering (2), (3).

1 Observerades utan definitiva tecken på ihållande kliniska följdtilstånd.

2 De flesta blindhetsfall som rapporterats var över inom 20 minuter. De flesta patienterna hade genomgått kemoterapi, som inkluderade cisplatin. Några fall av övergående blindhet rapporterades som kortikal ursprung.

3 Dessa händelser var vanligt hos patienter som fick kemoterapi med cisplati

Pediatriisk population

Biverkningsprofilen för barn och ungdomar är jämförbar med den hos vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

För närvarande är lite känt om överdosering av ondansetron, dock har ett begränsat antal patient fått överdoser. Symtom som har rapporterats inkluderar synstörningar, svår förstoppning, hypotoni och en vasovagal episod med övergående AV-block av andra graden. I alla dessa fall löstes händelserna helt.

Ondansetron EQL Pharma förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG-övervakning rekommenderas vid fall av överdosering.

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron och därför ska lämplig symtomatisk och understödjande behandling ges i fall där en överdos misstänks.

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

Pediatriisk population

Pediatriiska 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)-receptorantagonister

ATC-kod: A04AA01

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

Verkningsmekanism

Dess precisa verkningsmekanism mot kräkningar och illamående är inte känd. Kemoterapi och strålbehandling kan orsaka utsöndring av 5-HT i tunntarmen, vilket initierar en kräkningsreflex genom aktivering av vagala afferenter via 5-HT₃-receptorer. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex. Aktivering av vagala afferenter kan också orsaka utsöndring av 5-HT i area postrema, på botten av den fjärde ventrikeln, och detta kan också främja illamående genom en central mekanism. Därför beror troligtvis effekten av ondansetron, vad gäller behandling av illamående och kräkningar som induceras av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling, på antagonism av 5-HT₃-receptorer på neuron belägna både i det perifera och centrala nervsystemet. Verkningsmekanismerna vid

postoperativt illamående och kräkningar är inte kända, men det kan finnas banor som är gemensamma med cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.

I en farmakopsykologisk studie med frivilliga försökspersoner har ondansetron inte påvisats ha en sederande effekt.

Ondansetron påverkar inte plasmakoncentrationerna av prolaktin.

Ondansetrons roll vid opiatinducerad kräkning har ännu inte fastställts.

Pediatrik population

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi

Effekten av Ondansetron vid behandling av kräkningar och illamående inducerade av kemoterapibehandling av cancer utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år. De dagar patienterna erhöll kemoterapi fick de antingen ondansetron 5 mg/m² i.v. + ondansetron 4 mg p.o. efter 8-12 timmar, eller ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o. efter 8-12 timmar. Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig behandlingskontroll av kräkningarna på kemoterapins värsta dag uppnåddes till 49 % (5 mg/m² i.v. + ondansetron 4 mg p.o.) och 41 % (0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o.). Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i 3 dagar. En dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldrarna 1 till 17 år visade fullständig behandlingskontroll av kräkningar på kemoterapins värsta dag hos:

- 73 % av patienterna när ondansetron administrerades intravenöst i en dos på 5 mg/m² samtidigt med 2-4 mg peroralt dexametason och hos
- 71 % av patienterna när ondansetron administrerades som en peroral suspension i en dos på 8 mg + 2-4 mg peroralt dexametason de dagar kemoterapi erhöles.

Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron peroral suspension två gånger dagligen i 2 dagar. Effekten av ondansetron undersöktes hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader i en öppen, icke-jämförande singelarmstudie. Alla barn fick tre doser ondansetron 0,15 mg/kg intravenöst som gavs 30 minuter före påbörjad kemoterapi och därefter 4 respektive 8 timmar efter den första dosen. Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 56 % av patienterna.

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

Profylax av postoperativt illamående och kräkningar.

Effekten av en enkeldos ondansetron som profylax vid postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie hos 670 barn i åldrarna 1 till 24 månader (ålder efter konception ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att genomgå elektiv kirurgi med generell anestesi och hade ASA-status $\leq$ III. En enkeldos ondansetron på 0,1 mg/kg gavs inom fem minuter efter induktion av anestesi. Andelen patienter som fick minst en episod av kräkningar under utvärderingsperioden på 24 timmar (ITT) var större för de som stod på placebo jämfört med de som fick ondansetron (28 % vs 11 %, p < 0,0001).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter oral administrering absorberas ondansetron passivt och fullständigt från mag-tarmkanalen och genomgår första passage-metabolism (biotillgängligheten är cirka 60 %). Maximala plasmakoncentrationer på cirka 30 ng/ml uppnås cirka 1,5 timmar efter en dos på 8 mg. För doser över 8 mg är ökningen av systemisk exponering för ondansetron efter dos mer än proportionell; detta kan reflektera en viss minskning i första passage-metabolism vid högre orala doser. Biotillgängligheten, efter oral administrering, förhöjs något i samband med födointag men påverkas inte av antacida.

Studier med friska äldre frivilliga försökspersoner har visat små, men kliniskt obetydliga, åldersrelaterade ökning i både peroral biotillgänglighet (65 %) och halveringstid (5 timmar) av ondansetron. Könsskillnader visades för fördelningen av ondansetron, så att kvinnor har en högre hastighet och omfattning av absorptionen efter en peroral dos och minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerat efter vikt).

Distribution

Fördelningen av ondansetron efter peroral, intramuskulär (i.m.) och intravenös (i.v.) dosering är likartad med en terminal halveringstid på cirka 3 timmar och en distributionsvolym vid steady state på cirka 140 l. Motsvarande systemisk exponering uppnås efter i.m. och i.v. administrering av ondansetron.

Metabolism

Proteinbindningen av ondansetron i plasma är 70–76 %. En direkt korrelation mellan plasmakoncentration och antiemetisk effekt har inte påvisats. Ondansetron elimineras från det systemiska kretsloppet framförallt genom levermetabolism via ett flertal enzymssystem. Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. Frånvaron av enzymet CYP2D6 har ingen effekt på ondansetrons farmakokinetiska egenskaper. De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron är oförändrade vid upprepad dosering.

För 21 barn mellan 3 och 12 år som ingick i en klinisk studie för elektiv kirurgi med generell anestesi, minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron följt av en intravenös engångsdos på 2 mg (3–7 år) eller 4 mg (8–12 år). Omfattningen av förändringen var åldersrelaterat, med minskat clearance från 300 ml/min vid 12 års ålder till 100 ml/min vid 3 års ålder. Distributionsvolymen minskade från ungefär 751 vid 12 års åldern till 171 vid 3 års ålder. Användning av viktbaserad dosering (0,1 mg/kg upp till 4 mg maximum) kompenserar för dessa förändringar och är effektiv vid normalisering av systemisk exponering hos pediatrika patienter.

Eliminering

Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance på 15–60 ml/min), minskar både systemisk clearance och distributionsvolym, vilket resulterar i en liten, men kliniskt obetydlig, ökning av eliminationshalveringstiden (5,4 timmar). En studie av patienter med svårt nedsatt njurfunktion, vilka behövde regelbunden hemodialys (studerade mellan dialyser) var farmakokinetiken för ondansetron i stort sett oförändrad.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter peroral, intravenös eller intramuskulär administrering till patienter med svår leverfunktionsnedsättning är systemisk clearance av ondansetron markant reducerad med förlängd eliminationshalveringstid (15–32 timmar) och en peroral biotillgänglighet som närmar sig 100 % på grund av minskad presystemisk metabolism.

Barn och ungdom (från 1 månad till 17 år)

I åldersgruppen 1 till 4 månader (n = 19), i samband med operation, var vikt normaliserat clearance ca 30 % lägre än hos patienter i åldern 5 till 24 månader (n = 22), men jämförbar med patienter i åldern 3 till 12 år. Halveringstiden i åldersgruppen 1 till 4 månader rapporterades vara genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersgrupperna 5 till 24 månader och 3 till 12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar i åldersgruppen 1 till 4 månader kan delvis förklaras av den högre andelen av kroppens totala vatten hos nyfödda och spädbarn och en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel som ondansetron. Hos pediatrika patienter mellan 3 till 12 år som genomgår elektiv kirurgi med generell anestesi, var totala clearance och distributionsvolymen av ondansetron reducerat i jämförelse med värdena hos en vuxen patient. Båda parametrarna ökade linjärt med vikt och med 12 års ålder, värdena närmade sig de av unga vuxna. När värden av clearance och distributionsvolym var normaliserade av kroppsvikten, var värdena av dessa parametrar liknande mellan de olika åldersgruppspopulationerna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och är effektiv vid normalisering av systemisk exponering hos pediatrika patienter.

En populationsfarmakokinetisk analys gjordes på 74 pediatrika patienter i åldern 6-48 månader och 41 kirurgipatienter vid ålder 1 till 24 månader följt av i.v. administration av ondansetron. Baserat på populationens farmakokinetiska parametrar för patienter i åldern 1 månad till 48 månader, skulle administrering av den vuxen baserade dosen (0,15 mg/kg ondansetron intravenöst var 4:e timme i tre doser) resultera i en systemisk exponering (AUC) jämförbar med den som observerades hos pediatrika kirurgipatienter (i åldern 5-24 månader), pediatrika cancerpatienter (i åldern 3 till 12 år), vid lika dosering, vilket visas i tabell C. Denna exponering (AUC) är konsekvent med det exponering-effekt förhållandet som tidigare beskrivits för pediatrika cancerpatienter, som visade en 50 % till 90 % svarsfrekvens med AUC värden från 170 till 250 ng.h/ml.

Tabell C. Farmakokinetik hos pediatrika patienter, 1 månad till 18 års ålder

Studie	Patientpopulation	Ålder	n	AUC (ng.h/ml) Geometriskt medelvärde	CL (L/h/kg) Geometriskt medelvärde	Vd ₅₅ (L/kg) Geometriskt medelvärde	T _{1/2} (h) Medelvärde
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 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Cancer/ kirurgi (0,15 mg/kg q4h/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 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 baserat på en dos av 0,15 mg/kg.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölk hos råttor, förhållandet mellan mjölk/plasma var 5,2. En studie av klonade humana jonkanaler från hjärtat har visat att ondansetron potentiellt kan påverka hjärtats repolarisation via blockad av HERG-kaliumkanaler. Den kliniska relevansen av detta fynd är oklart.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa E460

Majsstärkelse

Magnesiumstearat

Hypromellos E464

Titandioxid E171

Polyetylen glykol E1521

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister Al/PVC/Al/OPA: 10, 50 och 56 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EQL Pharma
Stortorget 1
222 23 Lund

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4 mg: 60868
8 mg: 60869

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2021-09-03 / 2026-07-28

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-19