

1. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Ondansetron "EQL" Pharma", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32122

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ondansetron "EQL Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder ondansetronhydrochloriddihydrat svarende til 4 mg eller 8 mg ondansetron.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertrukket tablet indeholder henholdsvis 46 mg og 92 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

4 mg-tabletterne er hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, der er blanke på begge sider og har en diameter på 6,00 mm ± 0,2 mm.

8 mg-tabletterne er hvide, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, der har en delekærv på den ene side og er blanke på den anden side og har en diameter på 8,00 mm ± 0,2 mm. Tabletten kan deles i to lige store halvdele.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Ondansetron er indiceret til behandling af kvalme og opkastning forårsaget af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling og til profylakse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning.

*Pædiatrisk population*

Behandling af kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi hos børn i alderen ≥ 6 måneder. Profylakse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos børn i alderen ≥ 1 måned.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Oral anvendelse

Der findes passende styrker og formuleringer til de forskellige doseringsregimer.

Kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi og strålebehandling

*Voksne*

Kræftbehandlingens emetogene potentiale varierer, afhængigt af de anvendte doser og kombinationer af kemoterapi og strålebehandling. Administrationsvejen og doseringen af ondansetron bør være fleksibel og vælges, som vist nedenfor.

Emetogen kemoterapi og strålebehandling

Hos patienter, der får emetogen kemoterapi eller strålebehandling, kan ondansetron enten gives via oral eller intravenøs administration.

Hos de fleste patienter, der får emetogen kemoterapi eller strålebehandling, bør ondansetron indledningsvist gives via intravenøs administration umiddelbart før behandlingen, efterfulgt af 8 mg via oral administration hver tolvte time.

For oral administration: 8 mg 1-2 timer før behandlingen, efterfulgt af 8 mg 12 timer senere.

For at beskytte mod forsinket eller langvarig emesis efter de første 24 timer bør oral eller rektal behandling med ondansetron i forbindelse med dexamethason fortsættes i op til 5 dage efter et behandlingsforløb. Den anbefalede dosis til oral administration er 8 mg to gange dagligt.

Højemetogen kemoterapi

Hos patienter, der får højemetogen kemoterapi, f.eks. højdosis-cisplatin, kan ondansetron gives via intravenøs administration.

For at beskytte mod forsinket eller langvarig emesis efter de første 24 timer bør oral behandling med ondansetron fortsættes i op til 5 dage efter et behandlingsforløb. Den anbefalede dosis til oral administration er 8 mg to gange dagligt.

*Pædiatrisk population*

Kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi hos børn i alderen ≥ 6 måneder og unge

Ved kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi kan dosis beregnes ud fra legemsoverfladearealet (Body Surface Area (BSA)) eller vægten – se nedenfor. Vægtbaseret dosering resulterer i en højere total daglig dosis end BSA-baseret dosering – se pkt. 4.4 og 5.1.

Der findes en oral opløsning, der kan anvendes til pædiatriske patienter, der har en legemsvægt under 10 kg eller et legemsoverfladeareal under 0,6 m2, eller som ikke er i stand til at synke tabletter.

Dosering baseret på BSA:

Ondansetron "EQL Pharma" skal administreres umiddelbart før kemoterapi som en enkelt intravenøs dosis på 5 mg/m2. Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg. Oral dosering kan påbegyndes 12 timer senere og kan forsættes i op til 5 dage. Se tabel 1 nedenfor.

Den totale daglige dosis må ikke overstige voksendosen på 32 mg.

Tabel 1. BSA-baseret dosering ved kemoterapi – Børn i alderen ≥ 6 måneder og unge.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **BSA** | **Dag 1(a,b)** | **Dag 2-6(b)** |
| < 0,6 m2 | 5 mg/m2 i.v.  2 mg syrup eller tablet efter 12 timer | 2 mg syrup eller tablet hver 12. time |
| ≥ 0,6 m2 | 5 mg/m2 i.v.  4 mg syrup eller tablet efter 12 timer | 4 mg syrup eller tablet hver 12. time |

a. Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.

b. Den totale daglige dosis må ikke overstige voksendosen på 32 mg.

Dosering baseret på legemsvægt:

Vægtbaseret dosering resulterer i en højere total daglig dosis end BSA-baseret dosering – se pkt. 4.4 og 5.1.

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kemoterapi som en enkelt intravenøs dosis på 0,15 mg/kg. Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg. Der kan gives yderligere to intravenøse doser med 4 timers interval. Den totale daglige dosis må ikke overstige voksendosen på 32 mg. Oral dosering kan påbegyndes 12 timer senere og kan forsættes i op til 5 dage. Se tabel 2 nedenfor.

Tabel 2. Vægtbaseret dosering ved kemoterapi – Børn i alderen ≥ 6 måneder og unge.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vægt** | **Dag 1(a,b)** | **Dag 2-6(b)** |
| = 10 kg | Op til 3 doser på 0,15 mg/kg med 4 timers interval | 2 mg syrup eller tablet hver 12. time |
| > 10 kg | Op til 3 doser på 0,15 mg/kg med 4 timers interval | 4 mg syrup eller tablet hver 12. time |

a. Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.

b. Den totale daglige dosis må ikke overstige voksendosen på 32 mg.

Ældre

Ondansetron er veltolereret hos patienter over 65 år, og det er ikke nødvendigt at ændre doseringen, doseringshyppigheden eller administrationsvejen.

Se også "Særlige populationer".

Postoperativ kvalme og opkastning

*Voksne*

Profylakse af postoperativ kvalme og opkastning

Ondansetron kan administreres oralt eller via intravenøs injektion til profylakse af postoperativ kvalme og opkastning.

For oral administration:

16 mg én time før anæstesi.

Alternativt 8 mg én time før anæstesi, efterfulgt af to yderligere doser på 8 mg med otte timers interval.

Behandling af etableret postoperativ kvalme og opkastning

Intravenøs administration anbefales til behandling af etableret postoperativ kvalme og opkastning.

*Pædiatrisk population*

Postoperativ kvalme og opkastning hos børn i alderen ≥ 1 måned og unge:

Oral formulering:

Der er ikke udført studier med anvendelse af oralt administreret ondansetron til profylakse eller behandling af postoperativ kvalme og opkastning. Her anbefales langsom intravenøs injektion.

Injektion: Til profylakse af PONV (postoperativ kvalme og opkastning) hos pædiatriske patienter, der gennemgår kirurgi under generel anæstesi, kan der administreres en enkelt dosis ondansetron via langsom intravenøs injektion (ikke mindre end 30 sekunder) i doseringen 0,1 mg/kg, op til højst 4 mg, enten før, under eller efter induktion af anæstesi.

Der foreligger ingen data vedrørende brug af ondansetron til behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos børn under 2 år.

*Ældre*

Der er begrænset erfaring med brug af ondansetron til profylakse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos ældre. Ondansetron er imidlertid veltolereret hos patienter over 65 år, der får kemoterapi.

Se også "Særlige populationer".

Særlige populationer

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Ændring af daglig dosis, doseringshyppighed eller administrationsvej er ikke nødvendig.

*Patienter med nedsat leverfunktion*

Hos personer med moderat eller svært nedsat leverfunktion er ondansetron-clearance signifikant reduceret, og serumhalveringstiden er signifikant forlænget. Hos disse patienter må den totale daglige dosis ikke overstige 8 mg.

*Patienter med nedsat spartein-/debrisoquinmetabolisme*

Eliminationshalveringstiden af ondansetron er uændret hos personer, der klassificeres som dårlige omsættere af spartein og debrisoquin. Som konsekvens heraf vil gentagne doser ikke give andre eksponeringsniveauer for lægemidlet hos disse patienter end i den generelle population. Der kræves ingen ændringer af den daglige dosis eller doseringshyppigheden.

**4.3 Kontraindikationer**

På baggrund af rapporter om udtalt hypotension og bevidsthedstab ved administration af ondansetron sammen med apomorphinhydrochlorid er samtidig brug af apomorphin kontraindiceret.

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der har vist overfølsomhed over for andre selektive 5-HT3-receptorantagonister. Respiratoriske hændelser bør behandles symptomatisk, og læger bør være særligt opmærksomme på disse, da de kan være forløbere for overfølsomhedsreaktioner.

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om forbigående EKG-forandringer, herunder forlængelse af QT-intervallet, hos patienter, der fik ondansetron. Efter markedsføringen er der desuden rapporteret om tilfælde af torsades de pointes hos patienter, der brugte ondansetron. Ondansetron bør administreres med forsigtighed hos patienter, der har eller kan udvikle QTc-forlængelse. Dette omfatter patienter med elektrolytforstyrrelser eller med kongenit langt QT-syndrom samt patienter, der tager andre lægemidler, der medfører QT-forlængelse. Derfor bør der udvises forsigtighed hos patienter med hjerterytme- eller overledningsforstyrrelser, hos patienter i behandling med antiarytmika eller betablokkere og hos patienter med signifikante elektrolytforstyrrelser.

Der er rapporteret om tilfælde af myokardieiskæmi hos patienter behandlet med

ondansetron. Hos nogle patienter, især ved intravenøs administration, opstod der

symptomer umiddelbart efter administration af ondansetron. Patienter bør gøres

opmærksomme på tegnene og symptomerne på myokardieiskæmi.

Da ondansetron forlænger tarmtransittiden, bør patienter med tegn på subakut tarmobstruktion monitoreres efter administration af ondansetron.

Hos patienter, der gennemgår adenotonsillær operation, kan profylakse af kvalme og opkastning med ondansetron maskere okkult blødning. Derfor bør disse patienter observeres nøje efter administration af ondansetron.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter, der får ondansetron samtidig med hepatotoksiske kemoterapeutika, skal monitoreres tæt for nedsat leverfunktion.

*Kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi (CINV):*

Når dosis udregnes i mg/kg på baggrund af vægten, og der administreres 3 doser med 4 timers interval, vil den totale daglige dosis være højere, end hvis der administreres en enkelt dosis på 5 mg/m2 efterfulgt af en oral dosis. Virkningen af disse to forskellige doseringsregimer er ikke blevet sammenlignet i kliniske studier. Sammenligning på tværs af studier indikerer samme virkning med begge regimer (se pkt. 5.1).

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ingen tegn på, at ondansetron inducerer eller inhiberer metabolismen af andre lægemidler, der almindeligvis gives sammen med ondansetron. Specifikke studier har vist, at der ingen interaktion er, når ondansetron administreres samtidig med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morphin, lidocain, thiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseres af flere forskellige hepatiske cytokrom P450-enzymer: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Eftersom der er flere enzymer, der kan metabolisere ondansetron, er der normalt andre enzymer, der kompenserer for enzymhæmning eller nedsat aktivitet af et enzym (f.eks. CYP2D6-geninsufficiens), hvilket derfor kun bør medføre en beskeden eller ubetydelig ændring i den overordnede clearance og dosisbehovet for ondansetron.

***Apomorphin***

På baggrund af rapporter om udtalt hypotension og bevidsthedstab ved administration af ondansetron sammen med apomorphinhydrochlorid er samtidig brug af apomorphin kontraindiceret.

***Phenytoin, carbamazepin og rifampicin***

Hos patienter i behandling med potente CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin og rifampicin) var den orale clearance af ondansetron forøget, og koncentrationen af ondansetron i blodet var nedsat.

***Tramadol***

Data fra mindre studier indikerer, at ondansetron kan reducere tramadols smertestillende virkning.

Brug af ondansetron sammen med QT-forlængende lægemidler kan resultere i yderligere QT-forlængelse. Samtidig brug af ondansetron og kardiotoksiske lægemidler (f.eks. antracykliner) kan øge risikoen for arytmier (se pkt. 4.4).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør overveje at anvende kontraception.

Graviditet

Baseret på erfaringen hos mennesker i epidemiologiske studier formodes ondansetron at forårsage orofaciale misdannelser, hvis det administreres i graviditetens første trimester.

I et kohortestudie, der omfattede 1,8 millioner graviditeter, var anvendelse af ondansetron i første trimester forbundet med en øget risiko for læbe-gane-spalte (3 yderligere tilfælde pr. 10.000 behandlede kvinder; justeret relativ risiko 1,24 (95 % CI 1,03-1,48)).

De tilgængelige epidemiologiske studier af hjertemisdannelser viser modstridende resultater. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Ondansetron bør ikke anvendes i graviditetens første trimester.

Amning

Det er påvist i undersøgelser, at ondansetron udskilles i mælken hos diegivende dyr. Det anbefales derfor, at mødre, som får ondansetron, ikke ammer deres børn.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Ondansetron "EQL Pharma" påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er nedenfor anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret som: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data. Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger blev generelt bestemt ud fra data fra kliniske studier. Der er taget højde for incidensen med placebo. Sjældne og meget sjældne bivirkninger blev generelt bestemt ud fra spontane post-marketing-data.

Nedenstående hyppigheder er estimeret ved de anbefalede standarddoser af ondansetron i henhold til indikation og formulering.

**Immunsystemet**

Sjælden:Akutte og i visse tilfælde alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi.

**Nervesystemet**

Meget almindelig:Hovedpine.

Ikke almindelig: Krampeanfald, bevægelsesforstyrrelser (inklusive ekstrapyramidale reaktioner, såsom dystoni, okulogyr krise og dyskinesi)(1).

Sjælden:Svimmelhed under i.v. administration, hvilket i de fleste tilfælde kan undgås eller løses ved at forlænge infusionsperioden.

**Hjerte**

Ikke almindelig: Arytmier, brystsmerter med eller uden ST-segmentdepression. Bradykardi.

Sjælden: QTc-forlængelse (inklusive torsades de pointes).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data:

Myokardieiskæmi (se pkt. 4.4).

**Vaskulære sygdomme**

Almindelig:Varmefølelse eller rødmen.

Ikke almindelig:Hypotension.

**Luftveje, thorax og mediastinum**

Ikke almindelig:Hikke.

**Mave-tarm-kanalen**

Almindelig:Obstipation.

**Lever og galdeveje**

Ikke almindelig:Asymptomatiske stigninger i leverfunktionsprøver.

**Øjne**

Sjælden: Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn), især under i.v. administration.

Meget sjælden: Forbigående blindhed, især under i.v. administration (2), (3).

1: Observeret uden definitiv evidens for persisterende kliniske følgetilstande.

2: Størstedelen af de rapporterede tilfælde af blindhed forsvandt inden for 20 minutter. De fleste patienter havde fået kemoterapeutika, herunder cisplatin. Nogle af tilfældene af forbigående blindhed blev rapporteret som kortikale af oprindelse.

3: Disse hændelser blev observeret med hyppigheden ’almindelig’ hos patienter, der fik kemoterapi med cisplatin.

Pædiatrisk population

Bivirkningsprofilen hos børn og unge var sammenlignelig med bivirkningsprofilen hos voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er for nuværende begrænset viden om overdosering af ondansetron. Der er imidlertid et begrænset antal patienter, der har fået overdosering. De rapporterede manifestationer inkluderer synsforstyrrelser, svær obstipation, hypotension og en vasovagal episode med forbigående AV-blok af 2. grad. Der blev set komplet remission i alle tilfældene.

Ondansetron "EQL Pharma" forlænger QT-intervallet på dosisafhængig vis. EKG-monitorering anbefales i tilfælde af overdosering.

Der findes ingen specifik antidot for ondansetron. Ved mistanke om overdosering bør der derfor gives passende symptomatisk og støttende behandling.

*Brug af ipecacuanha til behandling af overdosering af ondansetron kan ikke anbefales, da respons sandsynligvis udebliver på grund af Ondansetron "EQL Pharma"s antiemetiske virkning.*

Pædiatrisk population

Der er blevet rapporteret om pædiatriske tilfælde forenelige med serotoninsyndrom efter utilsigtet oral overdosering af ondansetron (estimeret indtagelse overstigende 4 mg/kg) hos spædbørn og børn i alderen 12 måneder til 2 år.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiemetika og midler mod kvalme, serotonin (5-HT3)-antagonister, ATC-kode: A04AA01.

Virkningsmekanisme

Den præcise antiemetiske og kvalmestillende virkningsmekanisme er ikke klarlagt. Kemoterapeutika og strålebehandling kan medføre frigivelse af 5-HT i tyndtarmen, hvilket initierer en opkastningsrefleks som følge af aktivering af afferente vagusneuroner via 5-HT3-receptorerne. Ondansetron blokerer initieringen af denne refleks. Aktivering af afferente vagusneuroner kan også forårsage frigivelse af 5-HT i area postrema (lokaliseret i bunden af 4. ventrikel i hjernen), hvilket også kan fremme emesis gennem en central mekanisme. Derfor kan virkningen af ondansetron ved behandling af kvalme og opkastning forårsaget af cytotoksisk kemoterapi og strålebehandling sandsynligvis tilskrives antagonisme af 5-HT3-receptorer på neuroner lokaliseret i såvel det perifere som det centrale nervesystem. Virkningsmekanismen ved postoperativ kvalme og opkastning kendes ikke, men kan være den samme som ved cytotoksisk induceret kvalme og opkastning.

I et farmakopsykologisk studie hos frivillige blev der ikke set nogen sedativ virkning af ondansetron.

Ondansetron ændrer ikke plasmakoncentrationen af prolaktin.

Ondansetrons rolle i forbindelse med opiat-induceret emesis er endnu ikke klarlagt.

Pædiatrisk population

*Kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi*

Ondansetrons virkning til kontrol af emesis og kvalme forårsaget af kemoterapi for cancer er blevet vurderet i et dobbeltblindet, randomiseret studie med 415 patienter i alderen 1 til 18 år. På dage med kemoterapi fik patienterne enten 5 mg/m2 ondansetron i.v. + 4 mg ondansetron p.o efter 8-12 timer eller 0,45 mg /kg ondansetron i.v. + placebo p.o. efter 8-12 timer. Efter kemoterapien fik begge grupper 4 mg ondansetron i form af syrup to gange dagligt i 3 dage. Komplet kontrol over emesis på den værste dag med kemoterapi var 49 % (5 mg/m2 i.v. + ondansetron 4 mg p.o.) og 41 % (0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o.). Efter kemoterapien fik begge grupper 4 mg ondansetron i form af syrup to gange dagligt i 3 dage. I et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie hos 438 forsøgsdeltagere i alderen 1 til 17 år blev der påvist komplet kontrol over emesis på den værste dag med kemoterapi hos:

* 73 % af patienterne, når ondansetron blev indgivet intravenøst i en dosis på 5 mg/m2 i.v. sammen med 2-4 mg dexamethason p.o. og hos
* 71 % af patienterne, når ondansetron blev indgivet i form af en syrup i en dosis på 8 mg + 2-4 mg dexamethason p.o. på dage med kemoterapi.

Efter kemoterapien fik begge grupper 4 mg ondansetron i form af syrup to gange dagligt i 2 dage. Ondansetrons virkning hos 75 børn i alderen 6 til 48 måneder er blevet undersøgt i et ublindet, ikke-komparativt enkeltarmsstudie. Alle børnene fik tre intravenøse doser ondansetron på 0,15 mg/kg, som blev indgivet henholdsvis 30 minutter før igangsættelse af kemoterapi og fire og otte timer efter den første dosis. Der blev opnået komplet kontrol over emesis hos 56 % af patienterne.

Virkningen af én intravenøs dosis på 0,15 mg/kg ondansetron efterfulgt af to ondansetron­doser på 4 mg hos børn i alderen 12 år og 8 mg hos børn i alderen ≥ 12 år (antal børn i alt = 28) er blevet undersøgt i et andet ublindet, ikke-komparativt enkeltarmsstudie. Der blev opnået komplet kontrol over emesis hos 42 % af patienterne.

*Profylakse af postoperativ kvalme og opkastning.*

Virkningen af en enkelt dosis ondansetron til profylakse af postoperativ kvalme og opkastning er blevet undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie hos 670 børn i alderen 1 til 24 måneder (postkonceptionsalder ≥ 44 uger, vægt ≥ 3 kg). De inkluderede forsøgsdeltagere var planlagt til elektiv kirurgi under generel anæstesi og havde en ASA-status ≤ III. Der blev indgivet en enkelt dosis ondansetron på 0,1 mg/kg inden for fem minutter efter induktion af anæstesi. Andelen af forsøgsdeltagere, der oplevede mindst én emetisk episode i løbet af vurderingsperioden på 24 timer (ITT), var højere i placebogruppen end i ondansetrongruppen (28 % vs. 11 %, p = 0,0001).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration absorberes ondansetron passivt og fuldstændigt fra mave-tarm-kanalen og gennemgår førstepassage-metabolisme (biotilgængeligheden er cirka 60 %). Den maksimale plasmakoncentration er cirka 30 ng/ml og opnås cirka 1,5 time efter en dosis på 8 mg. Ved doser over 8 mg er stigningen i den systemiske eksponering for ondansetron højere end dosisproportional; dette kan skyldes en vis reduktion i førstepassage-metabolismen ved højere orale doser. Biotilgængeligheden efter oral administration øges let ved tilstedeværelse af føde, men påvirkes ikke af antacida. Studier hos raske ældre frivillige har vist en let, men klinisk ikke-signifikant, aldersrelateret stigning i både den orale biotilgængelighed (65 %) og halveringstiden (5 timer) af ondansetron. Der blev påvist kønsrelaterede forskelle i fordelingen af ondansetron, idet der hos kvinder blev set øget absorptionshastighed og -omfang efter en oral dosis og reduceret systemisk clearance og fordelingsvolumen (justeret for vægt).

Fordeling

Fordelingen af ondansetron er den samme efter oral, intramuskulær (i.m.) og intravenøs (i.v.) dosering med en terminal halveringstid på cirka 3 timer og et fordelingsvolumen ved steady state på cirka 140 l. Der opnås den samme systemiske eksponering efter i.m. og i.v. administration af ondansetron.

Biotransformation

Ondansetrons proteinbindingsgrad er 70-76 %. En direkte virkning af plasmakoncentration og antiemetisk virkning er ikke klarlagt. Ondansetrons clearance fra det systemiske kredsløb sker primært ved hepatisk metabolisme via flere forskellige enzymer. Mindre end 5 % af den absorberede dosis udskilles uomdannet via urinen. Fravær af enzym CYP2D6 har ingen indvirkning på ondansetrons farmakokinetik. Ondansetrons farmakokinetiske egenskaber er uændrede ved gentagen dosering.

I et studie hos 21 pædiatriske patienter i alderen 3-12 år, der gennemgik elektiv kirurgi med generel anæstesi, blev der set reducerede absolutte værdier for ondansetrons clearance og fordelingsvolumen efter en enkelt intravenøs dosis på 2 mg (alder 3-7 år) eller 4 mg (alder 8-12 år). Variationens omfang var aldersrelateret, idet clearance var reduceret fra cirka 300 ml/min ved 12-årsalderen til 100 ml/min ved 3-årsalderen. Fordelingsvoluminet var reduceret fra cirka 75 l ved 12-årsalderen til 17 l ved 3-årsalderen. Brug af vægtbaseret dosering (0,1 mg/kg, op til højst 4 mg) kompenserer for disse variationer og normaliserer den systemiske eksponering hos pædiatriske patienter.

Elimination

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 15-60 ml/min) er både den systemiske clearance og fordelingsvoluminet reduceret, hvilket resulterer i en let, men klinisk ubetydelig stigning i eliminationshalveringstiden (5,4 timer). I et studie hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, som havde behov for regelmæssig hæmodialyse (undersøgt mellem dialyser), udviste ondansetron stort set uændret farmakokinetik.

Linearitet/non-linearitet

Efter oral, intravenøs eller intramuskulær dosering hos patienter med svært nedsat leverfunktion er ondansetrons systemiske clearance markant reduceret med en forlænget eliminationshalveringstid (15-32 timer) og en oral biotilgængelighed, der nærmer sig 100 % som følge af reduceret præsystemisk metabolisme.

Børn og unge (i alderen 1 måned til 17 år)

Hos pædiatriske patienter i alderen 1 til 4 måneder (n = 19), der gennemgik kirurgi, var den vægtnormaliserede clearance cirka 30 % lavere end hos patienter i alderen 5 til 24 måneder (n = 22), men sammenlignelig med patienter i alderen 3 til 12 år. Den indberettede gennemsnitlige halveringstid i patientpopulationen i alderen 1 til 4 måneder var 6,7 timer, sammenlignet med 2,9 timer hos patienterne i aldersintervallerne 5 til 24 måneder og 3 til 12 år. Forskellene i de farmakokinetiske parametre i patientpopulationen i alderen 1 til 4 måneder kan til dels tilskrives den totale legemsvæskeprocent hos nyfødte og spædbørn og det højere fordelingsvolumen for vandopløselige lægemidler som ondansetron. Hos pædiatriske patienter i alderen 3 til 12 år, der gennemgik elektiv kirurgi med generel anæstesi, var de absolutte værdier for ondansetrons clearance og fordelingsvolumen lavere end værdierne hos voksne patienter. Begge parametre steg lineært med vægten, og ved 12-årsalderen nærmede værdierne sig de samme værdier som hos unge voksne. Når clearance og fordelingsvolumen blev normaliseret for legemsvægt, var værdierne for disse parametre ensartede i de forskellige aldersgrupper. Brug af vægtbaseret dosering kompenserer for aldersrelaterede variationer og normaliserer den systemiske eksponering hos pædiatriske patienter.

Der blev gennemført en populationsfarmakokinetisk analyse hos 74 pædiatriske cancerpatienter i alderen 6 til 48 måneder og 41 kirurgipatienter i alderen 1 til 24 måneder efter intravenøs administration af ondansetron. Baseret på de populationsfarmakokinetiske parametre hos patienter i alderen 1 måned til 48 måneder ville administration af den voksenbaserede dosis (3 intravenøse doser på 0,15 mg/kg med 4 timers mellemrum) resultere i en systemisk eksponering (AUC), der er sammenlignelig med den systemiske eksponering hos pædiatriske kirurgipatienter (i alderen 5 til 24 måneder) og pædiatriske cancerpatienter (i alderen 3 til 12 år) ved samme dosis, som vist i tabel C. Denne eksponering (AUC) er overensstemmende med det tidligere beskrevne eksponerings-/virkningsforhold hos pædiatriske cancerpatienter, som viste en responsrate på 50 % til 90 % med AUC-værdier i intervallet 170 til 250 ng.t/ml.

Tabel C: Farmakokinetik hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned til 18 år

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Studie | Patientpopulation | Alder | N | AUC (ng.t/ml)  Geometrisk gennemsnit | CL (l/t/kg)  Geometrisk gennemsnit | Vd55 (l/kg)  Geometrisk gennemsnit | T1/2 (t)  Gennemsnit |
| S3A403191 | Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg | 1 – 4 måneder | 19 | 360 | 0,401 | 3,5 | 6,7 |
| S3A403191 | Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg | 2 – 24 måneder | 22 | 236 | 0,581 | 2,3 | 2,9 |
| S3A40320 & S3A40319  Pop PK2,3 | Cancer/kirurgi (0,15 mg/kg hver 4. time/0,1 eller 0,2 mg/kg) | 1 – 48 måneder | 115 | 257 | 0,582 | 3,65 | 4,9 |
| S3KG024 | Kirurgi (2 mg eller 4 mg) | 3 – 12 år | 21 | 240 | 0,439 | 1,65 | 2,9 |
| S3A-150 | Cancer (0,15 mg/kg hver 4. time) | 1 -18 år | 21 | 247 | 0,599 | 1,9 | 2,8 |

1: Enkelt intravenøs dosis af ondansetron: 0,1 eller 0,2 mg/kg

2: Farmakokinetiske populationspatienter: 64 % cancerpatienter og 36 % kirurgipatienter.

3: Populationsestimater vist; AUC baseret på en dosis på 0,15 mg/kg.

4: Enkelt intravenøs dosis af ondansetron: 2 mg (3 til 7 år) eller 4 mg (8 til 12 år)

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i mælken hos rotter; mælk/plasma-ratioen var 5,2. Et studie i klonede ionkanaler fra det humane hjerte har vist, at ondansetron potentielt kan påvirke hjertets repolarisering via en blokade af HERG-kaliumkanalerne. Den kliniske relevans af dette fund er ikke klarlagt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose E460

Majsstivelse

Magnesiumstearat

Hypromellose E464

Titandioxid E171

Polyethylenglycol E1521

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister af PVC/PVDC/aluminium: 10, 50 og 56 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

EQL Pharma

Stortorget 1

222 23 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

4 mg: 64684

8 mg: 64685

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. september 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. juli 2023