

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ondansetron Aristo 4 mg filmdrasjerte tabletter
Ondansetron Aristo 8 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ondansetron Aristo 4 mg filmdrasjerte tabletter

En filmdrasjert tablett inneholder 4 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

En filmdrasjert tablett inneholder 19,137 mg laktose.

Ondansetron Aristo 8 mg filmdrasjerte tabletter

En filmdrasjert tablett inneholder 8 mg ondansetron (som ondansetronhydrokloriddihydrat).

Hjelpestoffer med kjent effekt:

En filmdrasjert tablett inneholder 38,274 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Ondansetron Aristo 4 mg filmdrasjerte tabletter

Hvite til kremfargede, ovale, filmdrasjerte tabletter.

Ondansetron Aristo 8 mg filmdrasjerte tabletter

Gule, ovale, filmdrasjerte tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ondansetron Aristo brukes til behandling av kvalme og brekninger ved behandling med cytotoxiske legemidler og stråleterapi, og som profylakse mot kvalme og brekninger etter operasjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapi og strålebehandling

Det emetogene potensialet av kreftbehandling varierer etter dosering og kombinasjoner av kjemoterapi og stråleterapi som blir brukt. Valg av dose og doseringsregime må derfor styres av det emetogene potensialet.

Voksne

Anbefalt peroral dose med ondansetron er 8 mg som tas 1-2 timer før kjemo- eller stråleterapi, etterfulgt av 8 mg peroralt hver 12. time i maksimalt 5 dager.

Ved høyemetogen kjemoterapi kan en peroral enkeltdose av ondansetron på opptil 24 mg gis sammen med 12 mg deksametasonnatriumfosfat eller tilsvarende 1 til 2 timer før kjemoterapi. Etter de første 24 timer kan peroral behandling med ondansetron fortsettes i inntil 5 dager etter behandling. Anbefalt dose er 8 mg to ganger daglig.

For å beskytte mot forsinket eller forlenget oppkast, anbefales oral behandling.

Barn og ungdom (i alderen 6 måneder til 17 år)

Dosen for kjemoterapi industert kvalme og brekninger kan beregnes ut fra kroppsoverflate (BSA) eller kroppsvekt. I kliniske studier med barn og unge ble ondansetron gitt som en intravenøs infusjon, fortynnet i 25 til 50 ml saltløsning eller en annen kompatibel infusjonsvæske, i ikke mindre enn 15 minutter. Dosering basert på kroppsvekt resulterer i høyere totale daglige doser sammenlignet med dosering basert på kroppsoverflate (se pkt. 5.2)

Det finnes ingen data fra kontrollerte kliniske studier på bruk av ondansetron til forebygging av forsinket eller forlenget kjemoterapiindusert kvalme og brekninger. Tilsvarende finnes det ingen data fra kontrollerte kliniske studier på bruk av ondansetron til stråleterapi-indusert kvalme og brekninger hos barn.

Dosering etter kroppsoverflate:

Ondansetron skal administreres intravenøst umiddelbart før kjemoterapi ved en startdose på 5 mg/m². Den intravenøse enkeltdosen må ikke overstige 8 mg. Oral administrering kan starte 12 timer senere og kan gis i inntil 5 dager (se tabell 1). Den totale daglige dosen (i oppdelte doser) må ikke overstige dosen for voksne på 32 mg.

Tabell 1: Kroppsoverflate-basert dosering for kjemoterapiindusert kvalme og brekninger (i alderen 6 måneder til 17 år)

Kroppsoverflate	Dag 1	Dag 2-6
<0.6 m²	Først 5 mg/m² i.v. og 2 mg ondansetron etter 12 timer	Hver 12. time: 2 mg ondansetron
≥0.6 m² til ≤1.2 m²	Først 5 mg/m² i.v. og 4 mg ondansetron etter 12 timer	Hver 12. time: 4 mg ondansetron
>1.2 m²	Først 5 mg/m² i.v. eller 8 mg i.v. og 8 mg ondansetron etter 12 timer	Hver 12. time: 8 mg ondansetron

Dosering basert på kroppsvekt:

Vektbasert dosering resulterer i høyere totale daglige doser enn ved kroppsoverflate-basert dosering (se pkt.5.2)

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kjemoterapi som en enkelt intravenøs dose på 0,15 mg/kg kroppsvekt. Den intravenøse enkeltdosen må ikke overstige 8 mg. Ytterligere 2 doser kan, hvis nødvendig, gis intravenøst med 4 timers intervall.

Oral administrering kan starte 12 timer senere og kan gis i inntil 5 dager (se tabell 2).

Den totale dosen i løpet av 24 timer (i oppdelte doser) må ikke overstige dosen for voksne på 32 mg.

Tabell 2: Vektbasert dosering for kjemoterapiindusert kvalme og brekninger (i alderen ≥ 6 måneder opptil 17 år)

Kroppsvekt	Dag 1	Dag 2-6
≤ 10 kg	Inntil 3 x 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time	2 mg ondansetron hver 12. time
> 10 kg	Inntil 3 x 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time	4 mg ondansetron hver 12. time

Eldre pasienter

Ingen endring i dosering eller doseringsfrekvens er nødvendig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen forandring i dosering eller doseringsfrekvens eller administrasjonsmåte er nødvendig.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Clearance av ondansetron er signifikant redusert, og halveringstid i serum signifikant forlenget hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Daglig dose bør derfor ikke overskride 8 mg ondansetron (oral eller intravenøs) hos slike pasienter.

Pasienter med nedsatt metabolisme av spartein/debrisoquine

Halveringstiden for ondansetron endres ikke hos pasienter med nedsatt metabolisme av spartein/debrisoquine. Følgelig forventes ingen forskjell i eksponeringsnivå etter gjentatt administrering hos slike pasienter sammenlignet med den generelle populasjonen. Ingen doseringsendring eller endring i doseringsfrekvens er nødvendig.

Postoperativ kvalme og brekninger (PONV)

Voksne

For forebygging av PONV kan ondansetron administreres oralt eller ved langsom intravenøs injeksjon.

For forebygging av PONV er anbefalt dose 16 mg ondansetron peroralt 1 time før anestesi.

For behandling av etablert PONV er langsom intravenøs administrasjon anbefalt.

Barn og ungdom (i alderen 1 måned til 17 år)

Det er ikke utført studier med oralt administrert ondansetron til forebygging eller behandling av postoperativ kvalme og brekninger. En langsom intravenøs injeksjon (over ikke mindre enn 30 sekunder) er anbefalt for dette.

For barn under 2 år er det bare begrensede data tilgjengelig om bruk av ondansetron til behandling av postoperativ kvalme og brekninger.

Eldre

Det er begrenset erfaring ved bruk av ondansetron til forebygging og behandling av postoperativ kvalme og brekninger (PONV) hos eldre, men ondansetron er tolerert godt hos pasienter over 65 år som får kjemoterapi.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen forandring i dosering eller doseringsfrekvens eller administrasjonsmåte er nødvendig.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Clearance er signifikant redusert, og halveringstid i serum signifikant forlenget hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon. Daglig dose bør derfor ikke overskride 8 mg ondansetron (oral eller intravenøst) hos slike pasienter.

Pasienter med nedsatt metabolisme av spartein/debrisoquine

Halveringstiden for ondansetron endres ikke hos pasienter med nedsatt metabolisme av spartein/debrisoquine. Følgelig forventes ingen forskjell i eksponeringsnivå etter gjentatt administrering hos slike pasienter sammenlignet med den generelle populasjonen. Ingen doseringsendring eller endring i doseringsfrekvens er nødvendig.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Samtidig bruk med apomorfin (se pkt. 4.5).

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Ondansetron Aristo 4 mg filmdrasjerte tabletter må ikke brukes til barn med en kroppsoverflate på mindre enn 0,6 m² eller med en kroppsvekt på opptil 10 kg. For denne pasientgruppe er mer passende doseringsformer med et lavere nivå av virkestoff tilgjengelig.

Ondansetron Aristo 8 mg filmdrasjerte tabletter må ikke brukes til barn. For denne pasientgruppe er mer passende doseringsformer med et lavere nivå av virkestoff tilgjengelig.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitetsreaksjoner har blitt observert hos pasienter som har vist hypersensitivitet for andre selektive 5HT₃ reseptorantagonister. Hvis det oppstår luftveisplager, bør disse behandles symptomatisk og overvåkes nøye av legen, da luftveisplager kan være symptomer på en begynnende overfølsomhetsreaksjon.

Ondansetron forårsaker en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 5.1). Etter markedsføring er det i tillegg rapportert tilfeller av Torsade de Pointes hos pasienter som bruker ondansetron. Unngå bruk av ondansetron hos pasienter med medfødt lang QT-syndrom. Ondansetron skal administreres med forsiktighet hos pasienter som har eller kan utvikle forlenget QTc-intervall. Dette omfatter pasienter med elektrolyttforstyrrelser, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier, eller pasienter som tar andre legemidler som kan føre til forlenget QT-intervall eller elektrolyttforstyrrelser.

Tilfeller av myokardisk iskemi har blitt rapportert hos pasienter behandlet med ondansetron. Hos enkelte pasienter viste symptomene seg umiddelbart etter at ondansetron ble gitt, særlig ved intravenøs administrering. Pasientene bør advares om tegn og symptomer på myokardisk iskemi.

Hypokalemi og hypomagnesemi bør korrigeres før administrering av ondansetron.

Tilfeller av serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, har vært rapportert etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge midler (inkludert selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI) og buprenorfin)(se pkt. 4.5).

Dersom samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge midler er klinisk nødvendig, er nøye observasjon av pasienten anbefalt.

Symptomer på serotonergt syndrom kan omfatte endret mental status, autonom ustabilitet, nevromuskulære abnormiteter og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis serotonergt syndrom mistenkes, bør seponering vurderes, avhengig av symptomenes alvorlighetsgrad.

Siden ondansetron nedsetter transittiden i tykktarmen, bør pasienter med tegn på subakutt tarmobstruksjon overvåkes etter administrasjon av ondansetron.

Forebygging av kvalme og oppkast med ondansetron kan maskere blødning etter adenotonsillektomi. Derfor bør berørte pasienter observeres nøye etter ondansetron behandling.

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom som får ondansetron sammen med hepatotoksiske kjemoterapeutika bør overvåkes nøye med tanke på nedsatt leverfunksjon.

Ondansetron Aristo inneholder laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er intet bevis for at ondansetron verken øker eller reduserer metabolismen av andre legemidler som er vanlig å gi sammen med ondansetron. Spesifikke studier har vist at ondansetron ikke interagerer med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental og propofol.

Ondansetron metaboliseres av flere hepatiske cytokrom P-450 isoenzymer - CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Ettersom flere isoenzymer er i stand til å metabolisere ondansetron, vil hemming eller redusert aktivitet av ett av isoenzymene (f.eks. genetisk defekt i CYP2D6) normalt kompenseres av andre isoenzymer. Det bør derfor ikke oppstå noen signifikant endring i clearance av ondansetron eller doseringsbehov.

Bruk av ondansetron sammen med QT-forlengende legemidler kan resultere i ytterligere QT-forlengelse. Samtidig bruk av ondansetron med kardiotoxiske legemidler (f.eks. antracykliner) kan øke risikoen for arytmier. Forsiktighet skal utvises med samtidig administrasjon av ondansetron og legemidler som induserer forlengelse av QT-intervallet og/eller elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Apomorfin

På bakgrunn av rapporter om alvorlig hypotensjon og tap av bevissthet når ondansetron ble gitt sammen med apomorfinhydroklorid, er samtidig bruk med apomorfin kontraindisert.

Fenytoin, karbamazepin og rifampicin

Hos pasienter behandlet med potente indukere av CYP3A4 (dvs. fenytoin, karbamazepin og rifampicin), økte clearance av oral ondansetron og blodkonsentrasjonen av ondansetron ble redusert.

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRIer, SNRIer og buprenorfin)

Ondansetron Aristo bør brukes med forsiktighet når det co-administreres samtidig med serotonerge legemidler som f.eks. selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer), serotonin, noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) og buprenorfin ettersom risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, er økt (se pkt. 4.4).

Tramadol

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner bør vurdere bruk av prevensjonsmidler.

Graviditet

Basert på erfaring fra humane epidemiologiske studier kan ondansetron forårsake orofasiale misdannelser ved administrering i første trimester av graviditeten.

I en kohortstudie som inkluderte 1,8 millioner graviditeter, var bruk i første trimester assosiert med en økt risiko for leppespalter (3 ekstra tilfeller per 10 000 behandlede kvinner, justert relativ risiko 1,24, (95% KI 1,03-1,48)).

Tilgjengelige epidemiologiske studier på hjertemisdannelser viser motstridende resultater. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte reproduksjonstoksiske effekter.

Ondansetron skal ikke brukes under første trimester av graviditeten.

Amming

Undersøkelser har vist at ondansetron utskilles i morsmelk hos dyr (se pkt. 5.3). Mødre som bruker ondansetron anbefales derfor ikke å amme.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ondansetron har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. I psykomotoriske tester viste det ingen ytelsesreduserende eller sederende effekt. Ingen skadelige effekter på disse ferdighetene kan utledes fra de farmakologiske egenskapene til virkestoffet ondansetron.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er listet nedenfor etter organklassesystem og hyppighet (alle rapporterte hendelser). Hyppighet er definert som:

<i>Svært vanlige</i>	($\geq 1/10$)
<i>Vanlige</i>	($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
<i>Mindre vanlige</i>	($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/1\ 000$)
<i>Sjeldne</i>	($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/10\ 000$)
<i>Svært sjeldne</i>	($< 1/10\ 000$)
<i>Ikke kjent</i>	(kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Svært vanlige, vanlige og mindre vanlige bivirkninger ble generelt bestemt ut i fra kliniske studier. Insidensen av bivirkninger i placebogruppen ble tatt hensyn til. Sjeldne og svært sjeldne bivirkninger er generelt fastslått fra spontane data etter markedsføring.

Følgende frekvenser ble bestemt med standard dosering av ondansetron.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner (noen ganger alvorlige) inkludert anafylaksi.

Anafylaksi kan være livstruende. Overfølsomhetsreaksjoner har også blitt observert hos pasienter som har vist slike fenomener med andre selektive 5-HT₃-antagonister.

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine.

Mindre vanlige: Anfall, bevegelsesforstyrrelser (inkludert ekstrapyramidale reaksjoner slik som dystoniske reaksjoner, akutte krampaktig okulomotoriske forstyrrelser med blikkavvik [okulogyrisk krise] og dyskenesier), men uten påviselige langvarig klinisk sekvele.

Sjeldne: Svimmelhet, hovedsakelig ved rask intravenøs administrasjon.

Øyesykdommer

Sjeldne: Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn), hovedsakelig under intravenøs administrasjon.

Svært sjeldne: Forbigående blindhet hovedsakelig under intravenøs administrasjon.

I de fleste tilfellene hvor det ble rapportert blindhet, gikk dette over innen 20 minutter. De fleste pasientene hadde fått kjemoterapi, som inkluderte cisplatin. Noen av tilfellene av forbigående blindhet ble rapportert å ha kortikal opprinnelse.

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Arytmi, brystmerter med eller uten ST-segmentsenkning på EKG, bradykardi.

Sjeldne: QTc-forlengelse (inkludert Torsades de Pointes).

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

Karsykdommer

Vanlige: Varmefølelse eller flushing.

Mindre vanlige: Hypotensjon (fall i blodtrykket).

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hikke.

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Forstoppelse.

Sykdommer i lever- og galleveier

Mindre vanlige: Asymptomatiske økninger i leverfunksjonstester*.

*Dette ble vanligvis observert hos pasienter som fikk kjemoterapi med cisplatin.

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne: Toksiske hudutbrudd, inkludert toksisk epidermal nekrolyse.

Barn og ungdom

Bivirkningsprofilen for barn og ungdom var sammenlignbar med bivirkningene sett hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Symptomer og tegn

Det er utilstrekkelig erfaring om overdosering med ondansetron. Symptomene var lik de som var rapportert hos pasienter som fikk anbefalte doser (se punkt 4.8). Manifestasjoner av en overdose inkludert

synsforstyrrelser, alvorlig forstoppelse, hypotensjon og en vasovagal episode med forbigående AV-blokk grad II.

Ondansetron forårsaker en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet. EKG-overvåking anbefales ved overdosering.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske tilfeller forenlig med serotonergt syndrom har blitt rapportert etter utilsiktede overdoser av oralt ondansetron (overskredet estimert inntak på 4 mg/kg) hos spedbarn og barn i alderen 12 måneder til 2 år.

Terapi

Det finnes intet spesifikt antidot mot ondansetron. Ved mistanke om overdosering bør det derfor gis egnet symptomatisk og støttende behandling.

Det videre handlingsforløpet bør være klinisk indisert eller i samsvar med nasjonale gift-anbefalinger.

Bruk av ipepac (ippecacuanha) til å behandle overdosering med ondansetron er ikke anbefalt, da pasienter antakeligvis ikke vil respondere på grunn av ondansetrons antiemetiske virkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: serotonin (5-HT₃) antagonister

ATC-kode: A04A A01.

Virkningsmekanisme

Ondansetron er en meget selektiv kompetitiv 5HT₃-reseptorantagonist.

Den eksakte farmakologiske virkningsmekanismen i kontroll av kvalme og brekninger hos mennesker er ennå ikke belyst.

Dyrestudier viser at både cytotoksisk kjemoterapi og stråleterapi fremkaller frigjøring av 5-hydroksytryptamin (5-HT, serotonin) i tynntarmen. 5-HT stimulerer 5-HT₃-reseptorer på neuroner i det perifere- (viscerale afferente vagusnerver) og sentrale nervesystemet (postrema i området), noe som resulterer i brekninger. Ondansetron motvirker virkningen av 5-HT direkte ved 5-HT₃-reseptorer og hemmer dermed den biokjemiske/farmakologiske prosessen ved brekninger.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en farmakopsykologisk studie med frivillige har ondansetron ikke vist sedativ effekt.

Forlengelse av QT-interval

Effekten av ondansetron på QT-interval ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblind, placebo- og aktiv kontrollert (moksifloksacin) cross-over studie med 58 friske, voksne menn og kvinner. Ondansetron ble gitt i doser på 8 mg og 32 mg som intravenøs infusjon over 15 minutter. Ved den høyeste testede dosen på 32 mg var den maksimale, gjennomsnittlige forlengelse (øvre grense av 90% KI) av QTcF-intervallet (Fridericia correction) 19,6 msek (21,5 msek) sammenlignet med placebo etter baseline-korreksjon. Ved den laveste testede dosen på 8 mg var den maksimale, gjennomsnittlige forlengelse (øvre grense av 90% KI) av QTcF-intervallet (Fridericia correction) 5,8 msek (7,8 msek) sammenlignet med placebo etter baseline-korreksjon. I denne studien var det ingen QTcF over 480 msek og ingen QTcF-forlengelse over 60 msek ble målt. Det ble ikke observert signifikante endringer i PR- eller QRS-intervallene på elektrokardiogram.

Barn og ungdom

Kjemoterapi-indusert kvalme og brekninger

Effekten av ondansetron i kontroll av kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapeutika ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet klinisk studie med 415 pasienter i alderen 1 til 18 år (S3AB3006). På behandlingsdagen fikk pasientene enten 5 mg/m² ondansetron intravenøst og 4 mg ondansetron oralt etter 8 til 12 timer eller 0,45 mg/kg kroppsvekt (BW) av ondansetron intravenøst og en oral dose placebo etter 8 til 12 timer. Fullstendig kontroll av brekninger på behandlingsdag med de mest alvorlige symptomer var 49% (5 mg/m² intravenøst og ondansetron 4 mg oralt) og 41% (0,45 mg/kg intravenøst og placebo oralt). Etter kjemoterapi fikk begge gruppene 4 mg ondansetron som en løsning to ganger daglig i tre dager. Ingen forskjell ble observert i den totale forekomsten eller arten bivirkninger mellom begge behandlingsgruppene.

En randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert klinisk studie (S3AB4003) med 438 pasienter mellom 1 og 17 år viste komplett kontroll av kvalme på behandlingsdag med de mest alvorlige symptomene hos

- 73% av pasientene som fikk ondansetron 5 mg/m² intravenøst sammen med 2 til 4 mg dexametason oralt og
- 71% av pasientene som fikk ondansetron mikstur 8 mg sammen med 2 til 4 mg dexametason oralt på behandlingsdagene.

Etter kjemoterapi fikk begge gruppene 4 mg ondansetron mikstur to ganger daglig i to dager. Ingen forskjell ble observert i den totale forekomsten eller arten av bivirkninger mellom begge behandlingsgruppene.

Effekten av ondansetron hos barn mellom 6 og 48 måneder ble undersøkt i en åpen, ukontrollert singel-arm studie med 75 barn (S3A40320). Alle barna fikk tre doser ondansetron (0,15 mg/kg) intravenøst administrert 30 minutter før start av kjemoterapi, og deretter 4 og 8 timer etter første dose. Fullstendig kontroll av kvalme ble oppnådd hos 56% av pasientene.

En annen åpen, ukontrollert singel-arm studie (S3A239) med 28 barn undersøkte effekten av en intravenøs dose av ondansetron på 0,15 mg/kg, etterfulgt av to orale doser med 4 mg ondansetron for barn under 12 år eller 8 mg for barn i alderen 12 år og eldre. Fullstendig kontroll av kvalme ble oppnådd hos 42% av pasientene.

Forebygging av postoperativ kvalme og brekninger:

Effekten av en enkelt dose ondansetron i forebygging av postoperativ kvalme og brekninger ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 670 barn mellom 1 til 24 måneder (alder etter unnfangelse $\geq$ 44 uker, vekt $\geq$ 3 kg). De inkluderte pasientene skulle gjennomgå elektiv operasjon med generell anestesi og hadde en ASA status $\leq$ III. En enkelt dose ondansetron 0,1 mg/kg ble administrert innen 5 minutter etter oppstart av anestesi. Andelen pasienter som opplevde minst en episode med kvalme i løpet av observasjonperioden på 24 timer (ITT) var større for pasienter på placebo enn de som fikk ondansetron (28% vs. 11%, $p < 0,0001$)

Fire randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollerte studier har blitt gjennomført med 1469 jenter og gutter i alderen 2 til 12 år som har fått generell anestesi. Pasientene ble randomisert til å enten få en enkelt dose ondansetron i.v. (0,1 mg/kg for barn med en kroppsvekt på 40 kg eller mindre, 4 mg til barn med en kroppsvekt over 40 kg; og antallet av pasienter = 735) eller behandling med placebo (antall pasienter = 734). Studielegemidlet ble administrert over minst 30 sekunder, umiddelbart før eller etter oppstart av anestesi. Effekten av ondansetron var signifikant høyere sammenlignet med placebo til profylakse av postoperativ kvalme og brekninger. Resultatene av disse studiene er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Forebygging og behandling av postoperativ kvalme og brekninger hos pediatriske pasienter – Behandlingsrespons over 24 timer.

Studie	Endepunkt	Ondansetron %	Placebo %	P verdi
S3A380	KR	68	39	<0.001
S3GT09	KR	61	35	<0.001
S3A381	KR	53	17	<0.001
S3GT11	Ingen brekninger	64	51	0,004
S3GT11	Ingen kvalme	60	47	0,004

KR = Komplett respons; ingen episode med kvalme/brekninger, behandlingskrevende kvalme/brekninger eller ekskludering fra studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon på ca. 30 ng/ml oppnås omtrent 1,5 time etter en 8 mg oral dose. Gjennomsnittlig biotilgjengelighet hos friske frivillige, etter administrering av en enkelt 8 mg tablett, er omtrent 55 til 60%. Der er ingen direkte sammenheng mellom plasmanivåer og antiemetisk effekt.

Distribusjon

Plasmaproteinbindingen (*in vitro*) er 70 til 76%.

Biotransformasjon

Ondansetron metaboliseres via flere levercytokrom P450 isoenzymer – CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Fravær av enzymet CYP2D6 (debrisoquine polymorfisme) påvirker ikke ondansetrons farmakokinetik. Ondansetrons farmakokinetiske egenskaper er uforandret ved gjentatt dosering.

Eliminasjon

Ondansetron elimineres hovedsakelig gjennom hepatisk metabolisme. Metabolittene skilles ut i urin og avføring. Eliminasjonshalveringstiden er omtrent 3 timer.

Spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Hos pediatriske pasienter mellom 1 og 4 måneder (n = 19) som ble operert hadde ca. 30% langsommere clearance, normalisert etter kroppsvekt, enn pasienter mellom 5 måneder og 24 måneder (n = 22), men sammenlignbar med pasienter mellom 3 og 12 år. Gjennomsnittlig halveringstid ble målt til 6,7 timer for pasientpopulasjonen mellom 1 og 4 måneder sammenlignet med 2,9 timer for pasientene respektive mellom 5 måneder og 24 måneder og 3 og 12 år. Forskjellen i de farmakokinetiske parameterne i 1-til 4 måneder gammel pasientpopulasjon, kan delvis forklares ved en høyere prosentandel kroppsvæske hos spedbarn og et høyere distribusjonsvolum for vannløselige legemidler slik som ondansetron.

Hos pediatriske pasienter mellom 3 og 12 år som gikk gjennom elektiv operasjon med generell anestesi, var de absolutte verdiene for både clearance og distribusjonsvolum av ondansetron redusert sammenlignet med verdiene for voksne pasienter. Begge parameterne økte lineært med kroppsvekt, og ved 12 års alder var verdiene tilnærmet lik de for unge voksne. Når clearance og distribusjonsvolum ble normalisert etter kroppsvekt var verdiene for disse parameterne tilsvarende mellom de forskjellige aldersgruppene. Bruk av vektbasert dosering kompenserer for aldersrelaterte endringer, og er effektivt for å normalisere systemisk eksponering hos pediatriske pasienter.

Den farmakokinetiske analysen ble utført i en populasjon av 428 pasienter (kreftpasienter, operasjonspasienter og friske frivillige) i alderen 1 måned til 44 år etter intravenøs administrering av ondansetron. Basert på denne analysen var systemisk eksponering (AUC) av ondansetron etter oral eller intravenøs administrasjon hos barn og unge sammenlignbar med den hos voksne, med unntak av barn i alderen 1 til 4 måneder. Volumet var aldersrelatert og var lavere hos voksne enn hos spedbarn og barn.

Clearance var avhengig av vekt, men ikke på alder, med unntak av barn i alderen 1 til 4 måneder. Det er vanskelig å konkludere om barn i alderen 1 til 4 måneder gjennomgikk en ytterligere reduksjon i aldersrelatert clearance eller om årsaken ganske enkelt skyldes medfødt variabilitet, på grunn av det lave antallet pasienter som er studert i denne aldersgruppen.

Siden pasienter under 6 måneder bare får en enkelt dose ondansetron ved postoperativ kvalme og brekninger, anses redusert clearance å ikke være klinisk relevant.

Eldre pasienter

Tidlig fase I studier på eldre, friske frivillige viste en aldersrelatert reduksjon av clearance og en økning av halveringstiden til ondansetron. Store variasjoner mellom forsøkspersonene resulterte imidlertid i en betydelig overlapping av de farmakokinetiske parameterne mellom yngre (< 65 år) og eldre forsøkspersoner (> 65 år), og det ble ikke observert noen generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt hos yngre og eldre cancerpasienter, inkludert i de kliniske studiene for kjemoterapiindusert kvalme og brekninger, som kunne støtte en annen doseringsanbefaling for eldre pasienter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15 til 60 ml/min) blir både systemisk clearance og distribusjonsvolum redusert etter intravenøs administrering av ondansetron, hvilket resulterte i en liten, men klinisk ubetydelig økning i halveringstiden (til 5,4 timer). En studie av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon som behøver regelmessig hemodialys (studert mellom dialysene) viste at ondansetrons farmakokinetikk stort sett er uforandret etter intravenøs administrering.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, er ondansetrons systemiske clearance kraftig redusert med forlenget halveringstid (15-32 timer) og oral biotilgjengelighet var nærmere 100% som følge av en redusert presystemisk metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Reproduksjonstoksikologiske studier

Reproduksjonstoksikologiske studier med rotter og kaniner avdekket ingen indikasjoner på skadelig effekt for fosteret når henholdsvis ondansetron ble gitt under organogenese på omtrent 6 ganger og 24 ganger den anbefalte maksimale orale dosen til mennesker på 24 mg/dag, basert på kroppsoverflate.

I studier med rotter og kaniner på embryofoetal utvikling mottok drektige dyr ondansetron i orale doser opp til 15 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag under organogenese. Med unntak av en liten reduksjon i moderlig kroppsvekt hos kaniner, var det ingen signifikante effekter av ondansetron på hunnene eller utvikling av avkommet. Doser på 15 mg/kg/dag hos rotter og 30 mg/kg/dag hos kaniner tilsvarte henholdsvis omtrent 6 ganger og 24 ganger den maksimale anbefalte human orale dose på 24 mg/dag, basert på kroppsoverflate.

I toksisitet studier på pre- og postnatal utvikling mottok drektige rotter orale ondansetron doser på opptil 15 mg/kg/dag fra dag 17 i svangerskapet og frem til fødsel på dag 21. Men unntak av en liten reduksjon i moderlig kroppsvekt, der var ingen toksiske effekter av ondansetron på de drektige rotter eller på pre- og postnatal utvikling av avkommet, inkludert reproduktiv oppførsel av den tilhørende F1-generasjonen. Doser på 15 mg/kg/dag hos rotter tilsvarte omtrent 6 ganger den maksimale anbefalte humane orale dosen på 24 mg/dag, basert på kroppsoverflate.

Ondansetron og dets metabolitter akkumuleres i melk hos rotter med et melk/plasma-forhold på 5,2:1.

En studie på klonede ionekanaler fra humant hjerte har vist at ondansetron har potensiale til å påvirke hjertets repolarisering via blokkering av hERG-kaliumkanaler. I en grundig QT-studie med friske personer ble en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet observert.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Laktose

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatinisert maissivelse

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose

Triacetin

Titandioksid (E171)

Gult jernoksid (kun for 8 mg tabletter)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (PVC/Aluminium) Pakningsstørrelse:

4 mg: 4, 6, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 49, 50 og 100 tabletter.

8 mg: 4, 5, 6, 10, 15, 30, 49, 50 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Straße 8–10

13435 Berlin

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

4 mg: MT-nr: 07-4980

8 mg: MT-nr: 07-4981

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

13.09.2009 / 30.11.2009

10. OPPDATERINGSDATO

01.06.2022