

Ondansetron Orifarm

M R F**Orifarm Generics AB**

Munsönderfallande tablett 4 mg

(Vit, platt, rund, 7 mm, tablett med avrundad kant)

Antiemetika och medel mot illamående, serotonin
(5-HT₃)-receptorantagonist

Aktiv substans:

Ondansetron

ATC-kod:

A04AA01

Läkemedel från Orifarm Generics AB omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ondansetron Orifarm munsönderfallande tablett 4 mg och 8 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-09-21.

Indikationer

Ondansetron är indicerat för behandling av illamående och kräkningar som orsakas av behandling med cytotoxisk kemoterapi

och strålbehandling samt som profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Samtidig användning med apomorfin (se Interaktioner).

Dosering

Oral användning.

Det finns lämpliga styrkor och läkemedelsformer för de olika doseringsregimerna.

Dosering

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. Administreringsväg för och dosering av ondansetron bör vara anpassningsbar och väljas enligt nedan.

Emetogen kemoterapi och strålbehandling

Till patienter som behandlas med emetogen kemoterapi eller strålbehandling kan ondansetron ges antingen peroralt eller intravenöst.

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

För oral administrering:

Vuxna: 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 peroral eller rektal behandling med ondansetron tillsammans med dexametason 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 behandlas med högemetogen kemoterapi, t.ex. höga doser cisplatin, kan ondansetron ges oralt, intravenöst, intramuskulärt eller rektalt.

För oral administration:

24 mg ondansetron munsönderfallande tabletter tas tillsammans med 12 mg oralt dexametason natriumfosfat 1 till 2 timmar före behandling.

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

Pediatrisk population

Barn (≥ 6 månader) och ungdomar (< 18 år)

Dosen för kemoterapi-inducerat illamående och kräkningar kan beräknas utifrån kroppsytan (BSA) eller vikt - se nedan.

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytan (se Varningar och försiktighet).

Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier om användning av ondansetron för förebyggande av fördröjd eller långvarig kemoterapi-inducerad illamående och kräkning. Det finns inga data från kontrollerade kliniska studier om användning av ondansetron för strålbehandlings-inducerat illamående och kräkningar hos barn.

Dosering baserad på kroppsytan:

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös enkeldos på 5 mg/m^2 . Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (tabell 1).

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

Tabell 1: Viktbaserad dosering för kemoterapi – Barn ≥ 6 månader och ungdomar

Kroppsytan	Dag 1(a,b)	Dagar 2-6 (b)
------------	------------	---------------

$<0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg sirap efter 12 timmar	2 mg sirap var 12:e
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	4 mg sirap eller tablett var 12:e
$>1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. eller 8 mg i.v. plus 8 mg sirap eller tablett efter 12 timmar	8 mg sirap eller tablett var 12:e

- Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.
- Den totala dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg

Ondansetron munsönderfallande tabletter kan inte användas till barn med en total kroppsytta under $0,6 \text{ m}^2$.

Dosering baserad på kroppsvikt:

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med dosering baserad på kroppsytta (se Varningar och försiktighet och Farmakodynamik: Kliniska studier).

Ondansetron bör administreras omedelbart före kemoterapi som en intravenös enkeldos 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 dygnsdosen får inte överstiga dosen för vuxna på 32 mg. Oral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan fortsätta i upp till 5 dagar (tabell 2).

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

Vikt	Dag 1 (a,b)	Dagar 2-6 (b)
≤ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timma	2 mg sirap var 12:e timma
> 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg varje 4:e timma	4 mg sirap eller tablett var 12:e timma

a. Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

b. Den totala dygnsdosen 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 administreringsväg krävs.

Se även "Särskilda patientgrupper".

Postoperativt illamående och kräkningar:

Vuxna

Profylax av postoperativt illamående och kräkningar.

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

För 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 (≥ 1 månad) och ungdomar (< 18 år)

Inga studier har utförts om användningen av oralt administrerat ondansetron som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar; långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) rekommenderas för detta ändamål.

Äldre

Erfarenheten av ondansetron som profylax och vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos äldre patienter över 65 år är begränsad. Vid kemoterapi tolereras emellertid ondansetron väl av dessa patienter.

Se även "Särskilda patientgrupper".

Särskilda patientgrupper:

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Ingen förändring av dygnsdos, dosfrekvens 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 bör 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.

Administreringssätt

Tabletten ska placeras på tungan där den snabbt kommer lösas upp och ska sedan sväljas med eller utan vatten.

Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som har uppvisat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT₃-receptorantagonister. Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma dessa som förstadiet till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt (se avsnitt Farmakodynamik). Efter marknadsintroduktion har dessutom fall av Torsade de Pointes rapporterats hos patienter som använder ondansetron. Undvik ondansetron till patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller skulle kunna utveckla förlängning av QTc-intervallet. Dessa tillstånd inkluderar patienter med

elektrolytrubbningar, hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör åtgärdas innan en ondansetron administrering.

Efter marknadsintroduktion har fall av patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin-noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) rapporterats. Om samtidig behandling med ondansetron och andra serotonerga läkemedel är kliniskt motiverat rekommenderas lämplig observation av patienten.

Då ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör patienter med symtom 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 bör därför övervakas noggrant efter administrering av ondansetron.

Eftersom det finns begränsad erfarenhet av ondansetron användning hos patienter med hjärtsjukdomar ska försiktighet iakttas om ondansetron administreras samtidigt med anestetika till patienter med arytmier, överledningsrubbningar eller till patienter som behandlas med antiarytmika eller betablockerare.

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.

Ondansetron Orifarm 4 mg innehåller 0,88 mg aspartam per tablett och Ondansetron Orifarm 8 mg innehåller 1,76 mg aspartam per tablett. Aspartam är en fenylalaninkälla. Det kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri (PKU).

Ondansetron Orifarm 4 mg innehåller 3 mg - 8,4 mg sorbitol per tablett.

Ondansetron Orifarm 8 mg innehåller 6 mg - 16,9 mg sorbitol per tablett

Pediatrisk population

Barn och ungdomar som får ondansetron samtidigt med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant för nedsatt leverfunktion.

Läkemedlet bör inte ges till barn under två år, eftersom det finns begränsad erfarenhet från denna patientgrupp. Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi:

Om dosen beräknas som mg/kg och ges vid tre tillfällen med 4-timmars intervall kommer den totala dygnsdosen bli högre än om en enkeldos på 5 mg/m^2 ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av effekten mellan dessa två olika sätten att dosera har inte undersökts i kliniska studier. En jämförelse mellan studier tyder på samma effekt av båda doseringsregimerna (se avsnitt Farmakodynamik).

Interaktioner

Det finns inga bevis för att ondansetron vare sig inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel som vanligen administreras samtidigt som ondansetron. Specifika studier har visat att det inte förekommer några interaktioner då ondansetron tas tillsammans med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450-enzym: 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.

Samtidig användning av ondansetron med QT-förlängande läkemedel kan resultera i ytterligare QT-förlängning.

Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner som doxorubicin, daunorubicin och trastuzumab), antibiotika (som erytromycin och ketokonazol), antiarytmika (som amiodaron) och betablockerare (som atenolol och timolol) kan öka risken för arytmier (se avsnitt Varningar och Försiktighet).

Efter marknadsintroduktion har fall av patienter med serotonergt syndrom (inklusive förändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära avvikelser) efter samtidig användning av ondansetron och andra serotonerga läkemedel (inklusive SSRI och SNRI) rapporterats. (Se avsnitt Varningar och Försiktighet).

Apomorfin

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

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin:

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

Tramadol:

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

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 hjärtnissbildningar.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet.

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Amning

Tester har visat att ondansetron passerar över i modersmjölken hos digivande djur (se Prekliniska uppgifter). Därför rekommenderas kvinnor som tar ondansetron att inte amma sina barn.

Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder

Kvinnor i fertil ålder bör överväga att använda preventivmedel

Trafik

I psykomotoriska tester påverkar ondansetron inte prestationsförmågan och har inte heller en sederande effekt. Inga skadliga effekter förutses utifrån ondansetrons farmakologiska egenskaper vid sådana aktiviteter.

Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade efter organ och frekvens. Frekvensen definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), 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 placebogrupper har beaktats. Sällsynta och mycket sällsynta biverkningar grundar sig på spontanrapporter efter marknadsgodkännande.

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	Krampanfall Rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala reaktioner såsom dystoniska reaktioner, oculogyr kris och dyskinesi). ¹
Sällsynta	Yrsel vid snabb intravenös administrering.
Ögon	
Sällsynta	Övergående synstörningar (t.ex. dimsyn) framför allt vid snabb intravenös administrering.
Mycket sällsynta	Övergående blindhet huvudsakligen vid intravenös administrering. ²
Hjärtat	
Mindre vanliga	Arytmier, bröstsmärtor med eller utan ST-sänkning, bradykardi.
Sällsynta	OTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes).
Ingen känd frekvens	Myokardischemi (se avsnitt Varningar och försiktighet).
Blodkärl	
Vanliga	

	Upplevelse av flush eller värmekänsla.
Mindre vanliga	Hypotoni.
Andningsvägar, bröstkoag och mediastinum	
Mindre vanliga	Hicka.
Magtarmkanalen	
Vanliga	Förstoppning,
Lever och gallvägar	
Mindre vanliga	Asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden ³
Hud och subkutan vävnad	
Ingen känd frekvens	Toxisk epidermal nekrolys

¹ observerades utan definitiva tecken på ihållande kliniska följd tillstånd.

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 cisplatin.

Pediatrisk population

Barn och ungdomars biverkningsprofil 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

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Symtom och tecken

Begränsad erfarenhet av överdosering av ondansetron. I de flesta fallen liknade symtomen dem som redan rapporterats hos patienter som fick rekommenderad dos (se Biverkningar). Symtom som har rapporterats inkluderar synstörningar, svår förstoppning, hypotoni och en vasovagal episod med övergående AV-blockering av andra graden.

Ondansetron förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. Vid överdosering rekommenderas EKG-kontroller.

Behandling

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Dess precisa verkningsmekanism mot kräkningar och illamående är inte känd. Kemoterapi och strålbehandling kan orsaka utsöndring av 5-HT i tunntarmen, vilket initierar en kräkningreflex 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.

Klinisk effekt och säkerhet

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 emes har ännu inte fastställts.

QT förlängning

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossover-studie med aktiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska män och kvinnor. I studien administrerades ondansetron i doser om 8 mg och 32 mg som intravenös infusion under 15 minuter. Vid den högsta testade dosen på 32 mg, var den största genomsnittliga (övre gräns på 90% CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 19,6 (21,5) millisekunder. Vid den lägsta testade dosen på 8 mg var den största genomsnittliga (övre gräns på 90% CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) millisekunder. I studien registrerades inga QTcF-mätningar större än 480 millisekunder och ingen QTcF-förlängning var större än 60 millisekunder. Inga signifikanta förändringar sågs i uppmätt EKG-PR eller QRS intervall.

Kliniska studier

Pediatrisk population

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi

Effekten av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapibehandling av cancer utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar patienterna erhöll kemoterapi fick de antingen ondansetron 5 mg/m² intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt efter 8-12 timmar, eller ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt 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 intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) och 41% (0,45 mg/kg intravenöst +

placebo peroralt). Det var ingen skillnad i incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

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 gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m² samtidigt med 2-4 mg peroralt dexametason.
- 71% av patienterna när ondansetron gavs som en oral 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 oral suspension två gånger dagligen i två dagar. Det var ingen skillnad i incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron undersöktes hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader i en öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A40320). 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 (S3A239) undersökte effekten av en intravenös dos ondansetron på 0,15 mg/kg följt av två perorala doser ondansetron på 4 mg hos

barn < 12 år och 8 mg hos barn $\geq$ 12 år (totalt antal barn, n=28). Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 42% av patienterna.

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 $\geq$ 44 veckor, vikt $\geq$ 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%, $p < 0,0001$).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier inkluderade 1 469 manliga och kvinnliga patienter (i åldrarna 2 till 12 år) som fick generell anestesi. Patienterna randomiserades till antingen intravenösa enkeldoser av ondansetron (0,1 mg/kg till barn som vägde 40 kg eller mindre och 4 mg till barn som vägde mer än 40 kg. Antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet gavs under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter anestesi-induktion. Ondansetron var signifikant mer effektivt att förebygga illamående och kräkningar än placebo. Resultaten av dessa studier summeras i tabell 3.

Tabell 3. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn – Behandlingssvar under en 24-timmarsperiod.

Studie	Endpoint	Ondansetron %	Placebo %	P-värde
S3A380	Fullständig respons	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	Fullständig respons	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	Fullständig respons	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Inget illamående	64	51	0,004
S3GT11	Inga kräkningar	60	47	0,004

Fullständig respons = inga episoder av kräkningar, ingen akut insatt medicinering och ingen som lämnade studien

Farmakokinetik

Absorption

Efter peroral administrering absorberas ondansetron passivt och fullständigt i magtarmkanalen 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 perorala doser. Biotillgängligheten, efter peroral 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 ökningar i både oral 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 oral dos och minskad systemisk clearance och distributionsvolym (justerat efter vikt).

Distribution

Fördelningen av ondansetron efter peroral, intramuskulär (IM) och intravenös (IV) 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 IM- och IV-administrering av ondansetron.

Eliminering

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 enzymsystem. Mindre än 5 % av den absorberade dosen utsöndras i oförändrad form i urinen. Frånvaron av enzymet CYP2D6 (debrisokinpolymorfism) har ingen effekt på ondansetrons farmakokinetiska egenskaper. De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron är oförändrade vid upprepad dosering.

Barn och ungdomar (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.

För 21 barn mellan 3 och 12 år som ingick i en klinisk prövning för elektiv kirurgi med vanlig narkos, minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym av ondansetron i jämförelse med värden hos vuxna patienter. Båda parametrarna ökade linjärt med vikt samt 12 års ålder och närmade sig värden för unga vuxna. När clearance- och distributionsvolymvärden normaliseras av kroppsvikten, kommer värdena för dessa parametrar vara lika mellan åldersgrupperna. Användning av viktbaserad dosering kompenserar för dessa åldersrelaterade förändringar och är ett effektivt sätt att normalisera systemisk exponering hos barn.

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.

Efter oral, 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.

Prekliniska uppgifter

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

Ondansetron och dess metaboliter ackumuleras i mjölk hos råttor, förhållandet mellan mjölk/plasma var 5,2:1

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.

Innehåll

Varje munsönderfallande tablett innehåller 4 mg respektive 8 mg ondansetron, mannitol (E421), sorbitol (E420), krospovidon, kolloidal hydratiserad kiseldioxid, mikrokristallin cellulosa, krospovidon typ B, aspartam (E951), jordgubbssmak, natriumstearyl fumarat, magnesiumstearat

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för ondansetron är framtagen av företaget Sandoz AS för Ondansetron Hexal, Ondansetron Sandoz, Zofran®, Zofran® munlösling

Miljörisk: Användning av ondansetron har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Ondansetron är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Ondansetron har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 18.14 \cdot 100 = 0.025 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 18.14 kg ondansetron (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA)

Total sold amount API in Sweden year 2021 is based on sum of sold ondansetronhydrokloriddihydrat (20.64 kg; molecular weight (MW): 365.9 g/mol ~ 16.55 kg free base) and ondansetron free base (1.5882 kg; MW: 293.4 g/mol), expressed as free base.

$$- 16.55 \text{ kg} + 1.5882 \text{ kg} = 18.14 \text{ kg ondansetron free base}$$

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Selenastrum capricornutum):

IC50 96 h (growth rate inhibition) > 3,100 µg/L (OECD 201)
(Reference 8)
NOEC = 620 µg/L

Water flea (Daphnia magna)

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 28,000 µg/L (OECD 202) (Reference 5)
NOEC = 14,000 µg/L

Water flea (Ceriodaphnia dubia)

Chronic toxicity

NOEC 7 d (reproduction) = 320 µg/L (USEPA 1002) (Reference 11)

Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) = 6,500 µg/L (OECD 203) (Reference 9)
NOEL = 2,600 µg/L

Fathead minnow (Pimephales promelas):

Chronic toxicity

No data

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge:

EC50 3 h (inhibition) > 1,000,000 µg/L @ 3 hrs (OECD 209)
(Reference 4)
NOEC = 100,000 µg/L

$PNEC = 320/100 = 3.20 \text{ µg/L}$

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/100, where 100 is the assessment factor applied for two long-term NOECs when such results have not been generated from that showing the lowest L(E)C50 of the

short-term tests. The lowest NOEC for water flea (= 320 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the two tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.025 µg/L / 3.20 µg/L = 0.0008, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of Ondansetron has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

No data

Inherent degradability:

19% degradation in 28 days (OECD 302). (Reference 10)

Soil Metabolism:

20-99.9% degradation in 64 days (TAD 3.12) (Reference 7)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

50% degradation (pH 7) > 1 year (TAD 3.09) (Reference 3)

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Ondansetron is not readily degradable nor inherently biodegradable. The phrase "Ondansetron is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow = 1.00 (TAD 3.02) (Reference 6)

Log Dow at pH 5 = 0.23

Log Dow at pH 7 = 1.00

Log Dow at pH 9 = 1.26

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Ondansetron is cleared from the systemic circulation predominantly by hepatic metabolism. Less than 5% of the absorbed dose is excreted unchanged in the urine. (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Ondansetron does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Ondansetron does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Dow < 4.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Global Datasheet Ondansetron. Version 39. 01 May 2015.
3. Mao J. Ondansetron hydrochloride – Determination of Aqueous Hydrolysis Rate Constant and Half-Life.. Report No. 91-8-3891. Springborn Laboratories, inc. November 1991

4. Hartley DA. Ondansetron hydrochloride – Activated Sludge Respiration Inhibition. Report No. 91-8-3870. Springborn Laboratories, inc. November 1991.
5. LeLievre MK. Ondansetron hydrochloride – Acute Toxicity to Daphnids (*Daphnia pulex*) under Static Conditions. Report No. 91-8-3882. Springborn Laboratories, inc, November 1991.
6. Colwyn TC. GR38032X: Determination of Physico-Chemical Properties. Report No. 94/GLX171/1157. Pharmaco LSR Ltd, February 1995.
7. Morgan P. GR38032X: Biodegradation in Soil. Report No. 94/GLX172/0783. Pharmaco LSR Ltd, February 1995.
8. Desjardins D, Kendall T, Krueger HR. Ondansetron hydrochloride: A 96-hour Toxicity Test with the Freshwater Alga (*Selenastrum capricornutum*). Report No. 374A-121. Wildlife International Limited, July 2004.
9. Palmer SJ, Kendall TZ, Krueger HR. Ondansetron hydrochloride: A 96-hour Static Acute Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncorhynchus mykiss*). Report No. 374A-120. Wildlife International Limited, July 2004.
10. Shaefer EC. Ondansetron hydrochloride: An Evaluation of Inherent Biodegradability Using the Zahn-Wellens Test. Report No. 374E-122A. Wildlife International Limited, March 2005.
11. Goodband TJ: Ondansetron hydrochloride: Daphnid, *Ceriodaphnia Dubia* Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/01213. Safeparm Laboratories Limited, July 2007.

Förpackningsinformation

Munsönderfallande tablett 4 mg Vit, platt, rund, 7 mm, tablett med avrundad kant

10 styck blister, 393:10, F, Övriga förskrivare: tandläkare

Munsönderfallande tablett 8 mg Vit, platt, rund, 10 mm, tablett

med avrundad kant.

10 styck blister, 172:89, F, Övriga förskrivare: tandläkare