

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Zofran 4 mg filmdragerade tabletter  
Zofran 8 mg filmdragerade tabletter  
Zofran 0,8 mg/ml oral lösning

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 4 respektive 8 mg ondansetron.

#### Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 82 respektive 164 mg vattenfri laktos.  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

En ml oral lösning innehåller ondansetronhydrokloriddihydrat motsvarande 0,8 mg ondansetron.

#### Hjälpämne med känd effekt:

En ml oral lösning innehåller 600 mg sorbitol (E420), 2 mg natriumbensoat (E211), 0,75 mg etanol) och 0,6 mikrogram bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett  
Oral lösning

De filmdragerade tabletterna är gula, ovala och märkta GX ET3 (4 mg tabletterna) respektive GXET5 (8 mg tabletterna) på ena sidan.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### *Vuxna*

Profylax och behandling av illamående och kräkningar inducerade av högemetogen kemoterapi eller av strålbehandling. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

##### *Barn*

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

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### *Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller strålbehandling*

#### *Vuxna*

Den emetogena potentialen varierar avsevärt för olika cytostatikabehandlingar, bl a beroende på dos, terapikombinationer och individuell känslighet. Behandling kan ges enligt följande:

Rekommenderad peroral dos är 8 mg administrerad 1 till 2 timmar före kemoterapi eller strålningsbehandling, följt av 8 mg peroralt var 12:e timma i maximal 5 dagar.

Vid högemetogen kemoterapi kan en engångsdos på upp till 24 mg ondansetron administreras 1 till 2 timmar före kemoterapin. Efter de första 24 timmarna ska peroral behandling fortsätta i upp till 5 dagar. Den rekommenderade perorala dosen är 8 mg två gånger dagligen.

Vid strålbehandling ges 8 mg 2 gånger dagligen under hela behandlingsperioden, därefter ytterligare 2 dagar, vid behov upp till 5 dagar.

#### *Barn $\geq$ 6 månader och ungdomar*

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

Det saknas data från kontrollerade kliniska prövningar på användning av Zofran i förebyggande syfte av fördröjt eller långvarigt kemoterapiinducerat illamående och kräkning. Det saknas data från kontrollerade kliniska prövningar på användning av Zofran vid strålningsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

#### *Äldre*

##### *Peroral behandling*

Inga justeringar av dos eller doseringsfrekvens krävs.

#### *Dosering baserad på kroppsytan*

Zofran ska administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös enkeldos på 5 mg/m<sup>2</sup>. Den intravenösa enkeldosen får inte överstiga 8 mg. Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (tabell 1).

Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Tabell 1: Dosering baserad på kroppsytan vid kemoterapi – barn  $\geq$  6 månader och ungdomar

Kroppsytan	Dag 1 <sup>(a, b)</sup>	Dag 2-6 <sup>(b)</sup>
<0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg oral lösning efter 12 timmar	2 mg oral lösning var 12:e timme
$\geq$ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 4 mg oral lösning eller tablett efter 12 timmar	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

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

#### *Dosering baserad på kroppsvikten*

Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dagliga doser jämfört med dosering baserad på kroppsytan (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Zofran ska ges omedelbart före kemoterapin som en intravenös enkeldos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa enkeldosen får inte överstiga 8 mg. Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (tabell 2).

Tabell 2: Dosering baserad på vikt vid kemoterapi - barn  $\geq$  6 månader och ungdomar

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

a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

b Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg

### ***Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar***

#### *Vuxna*

Standarddos 4 mg peroralt 1 timma före, eller intravenöst i anslutning till induktion av anestesi. Hos patienter som tidigare upplevt illamående i samband med operation erhålls bättre effekt av 8 mg. Alternativt kan 4-8 mg ges intravenöst för behandling av manifest illamående.

#### *Barn $\geq$ 1 månad och ungdomar*

Som profylax eller vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos pediatrika patienter som opererats under generell anestesi ska en enkeldos ondansetron ges som långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder) i en dos på 0,1 mg/kg upp till maximalt 4 mg antingen före, vid eller efter induktion av anestesi (se avsnitt 5.1).

Det saknas data på användning av Zofran vid behandling av postoperativt illamående eller kräkningar hos barn under 2 år.

Inga studier har utförts på **peroralt** Zofran givet som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar. I detta fall rekommenderas långsam intravenös injektion.

*Vid måttlig/höggradig nedsättning av leverfunktionen:* Den totala dygnsdosen bör ej överskrida 8 mg.

#### *Äldre*

Erfarenheten av Zofran vid postoperativt illamående för patienter över 65 års ålder är begränsad. Vid kemoterapi och strålbehandling tolereras emellertid Zofran väl av dessa patienter.

Dexametason potentierar effekten av Zofran.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt 4.5).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Nedsatt leverfunktion. Behandling av äldre. Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT<sub>3</sub>-antagonister.

Andningsproblem ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma detta som ett förstadium till överkänslighetsreaktioner.

Zofran orsakar en dosberoende förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5). Dessutom har det, efter marknadsföringsgodkännandet rapporterats om fall av Torsade de Pointes hos patienter som använt Zofran. Undvik Zofran till patienter med medfött långt QT-syndrom. Zofran bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc, inklusive till patienter med elektrolytrubbningar, kronisk hjärtsvikt, bradyarytmier eller patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Fall av myokardisemi 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 myokardisemi.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan Zofran administreras.

Serotonergt syndrom har observerats vid samtidig användning av Zofran och andra serotonerga läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig behandling med Zofran och andra serotonerga läkemedel är kliniskt befogad rekommenderas lämplig övervakning av patienten.

Då ondansetron förlänger passagetiden i tjocktarmen bör patienter med tecken på subakut tarmobstruktion övervakas efter tillförsel av Zofran.

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

##### *Barn och ungdomar*

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

##### *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<sup>2</sup> ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av effekten mellan de två olika sätten att dosera har inte undersökts i kliniska studier. En jämförelse mellan studier tyder på samma effekt av båda doseringsregimerna (se avsnitt 5.1).

##### *Hjälpämnen*

Zofran, filmdragerad tablett innehåller vattenfri laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Zofran, oral lösning innehåller sorbitol. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Zofran oral lösning innehåller 10 mg natriumbensoat per dosenhet (5 ml oral lösning). Bensoat kan öka risken för gulsot hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder).

Zofran, oral lösning innehåller mindre än 3,75 mg alkohol (etanol) per dosenhet (5 ml oral lösning), motsvarande 0,066 % w/w. Mängden i en dosenhet (5 ml) av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Zofran oral lösning innehåller 0,003 mg bensylalkohol per dosenhet (5 ml oral lösning). Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn. Bensylalkohol ska inte användas till nyfödda. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar, särskilt hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion och gravida eller ammande kvinnor.

Zofran, oral lösning innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet (5 ml), d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Det finns inga belägg för att ondansetron inducerar eller hämmar metabolismen av andra läkemedel som ofta ges samtidigt. Studier har visat att det inte finns några farmakokinetiska interaktioner när ondansetron ges samtidigt med alkohol, temazepan, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P-450 enzymer: CYP3A4, CYP2D6 och CYP1A2. Eftersom inhibition eller reducerad aktivitet av ett enzym (t ex genetiskt betingad CYP2D6 brist) normalt kan kompenseras av andra enzymer förväntas risken för förändring av total clearance av ondansetron och behov av dosjustering vara mindre vid hämning av ett enskilt enzym.

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av Zofran och läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar då detta kan resultera i ytterligare QT-förlängning (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av Zofran med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

##### *Fenytoin, karbamazepin och rifampicin*

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

##### *Serotonerga läkemedel (t.ex. SSRI och SNRI)*

Serotonergt syndrom (inkluderar ändrad mental status, autonom instabilitet och neuromuskulära abnormaliteter) har observerats vid samtidig användning av Zofran och andra serotonerga läkemedel, inklusive selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (se avsnitt 4.4).

##### *Tramadol*

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

#### *Apomorfin*

Baserat på rapporter om allvarlig hypotoni och medvetslöshet då Zofran gavs med apomorfinhydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerat.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### *Kvinnor i fertil ålder*

Kvinnor i fertil ålder bör överväga att använda preventivmedel.

#### *Graviditet*

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

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

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktionstoxicitet.

Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Zofran oral lösning innehåller bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

#### *Amning*

Det är inte känt om ondansetron passerar över i modersmjölk. Det finns inga data om effekterna av ondansetron på ammade barn eller effekterna på mjölkproduktionen. Det har dock påvisats att ondansetron passerar över i mjölken hos lakterande djur (råttor). Därför rekommenderas kvinnor som tar ondansetron att inte amma.

Zofran oral lösning innehåller bensylalkohol (se avsnitt 4.4).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

I psykomotoriska studier påverkar inte ondansetron prestation och har ej heller sederande effekt. Inga negativa effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner kan förutsägas utifrån de farmakologiska egenskaperna för Zofran.

### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna är klassificerade under rubriker som anger frekvens enligt följande indelning: *mycket vanliga* (>1/10), *vanliga* (>1/100, <1/10), *mindre vanliga* (>1/1000, <1/100), *sällsynta* (>1/10000, <1/1000), *mycket sällsynta* (<1/10000) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Frekvenserna mycket vanliga, vanliga, mindre vanliga grundar sig på biverkningar i kliniska prövningar. Incidenser från placebogrupper har beaktats. Frekvenserna sällsynta och mycket sällsynta grundar sig på spontandata efter marknads godkännande. Ingen känd frekvens grundar sig på biverkningar från spontana rapporter och fall beskrivna i litteraturen. Eftersom dessa biverkningar rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek är det inte möjligt att beräkna frekvensen på ett

tillförlitligt sätt varför den kategoriseras som ingen känd frekvens. Biverkningar listas enligt MedDRAs klassificering av organsystem.

#### Immunsystemet

*Sällsynta* Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi.

#### Centrala och perifera nervsystemet

*Mycket vanliga* Huvudvärk

*Mindre vanliga* Rörelsestörningar inklusive extrapyramidala effekter såsom oculogyr kris/dystoni och dyskinesi utan tecken på bestående kliniska symtom. Krampanfall.

*Sällsynta* Yrsel vid snabb intravenös administrering.

#### Ögon

*Sällsynta* Övergående visuella förändringar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid intravenös administrering.

*Mycket sällsynta* Övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös administrering. Oftast övergående inom 20 minuter. De flesta patienterna hade fått kemoterapeutiska medel, inkluderande cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

#### Hjärtat

*Mindre vanliga* Hjärtarytmier, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning. Bradykardi.

*Sällsynta* QTc-förlängning (inklusive Torsade de Pointes)

*Ingen känd frekvens* Myokardis kemi (se avsnitt 4.4)

#### Blodkärl

*Vanliga* Upplevelse av flush och värmekänsla.

*Mindre vanliga* Hypotension

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

*Mindre vanliga* Hicka

#### Mag-tarmkanalen

*Vanliga* Förstoppning.

#### Lever och gallvägar

*Mindre vanliga* Asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden. (Detta var vanligt hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.)

#### Hud och subkutan vävnad

*Mycket sällsynta:* toxiska hudutslag, inklusive toxisk epidermal nekrolys

### Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

*Vanliga:* Lokala reaktioner på injektionsstället vid intravenös administrering.

### *Barn och ungdomar*

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

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

## **4.9 Överdoser**

*Toxicitet:* Begränsad erfarenhet av överdosering. 48 mg peroralt till vuxen samt 35-48 mg i.v. till vuxna gav lindrig intoxikation. 250 mg peroralt till vuxen och 120-150 mg i.v. till vuxna gav lindrig till måttlig intoxikation.

*Symtom:* Tänkbart är dimsyn, dubbelseende, yrsel, huvudvärk, trötthet, takykardi men även bradykardi, hypotension, svår förstoppning, dystoni, muskelryckningar, rastlöshet, agitation, hallucinationer och kramper.

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

Ytterligare behandling bör ske efter kliniskt behov eller som rekommenderat av giftinformationscentralen.

*Behandling:* Symtomatisk behandling. Det finns ingen antidot mot ondansetron.

### Pediatrik population

Pediatrika fall som överensstämmer med serotonergt syndrom har rapporterats efter oavsiktlig peroral överdosering av ondansetron (skattat intag som överstiger 4 mg/kg) hos spädbarn och barn i åldern 12 månader till 2 år).

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiemetika, ATC-kod: A04AA01

Ondansetron är en selektiv 5-HT<sub>3</sub>-antagonist, som inhiberar reflexogent illamående troligen genom att motverka effekten av 5-HT (serotonin) vid 5-HT<sub>3</sub>-receptorer både i det perifera och det centrala nervsystemet. Dopaminerga receptorer blockeras ej.

### 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.

I fas I studier på friska, frivilliga äldre observerades inga generella skillnader i säkerhet och effekt. Hos cancerpatienter  $\geq 75$  år, inskrivna i kliniska prövningar för CINV, har en större effekt på QTcF noterats vid koncentration-effekt modellering av ondansetron. Specifik doseringsinformation tillhandahålls för äldre patienter över 65 respektive 75 års ålder i avsnitt 4.2.

### Barn och ungdomar

#### *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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 1469 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 anesthesiinduktion. Ondansetron var signifikant mer effektivt att förebygga illamående och kräkningar än placebo. Resultaten av dessa studier summeras i tabell 1.

Tabell 1. 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*

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Efter oral tillförsel absorberas ondansetron snabbt och maximal plasmakoncentration (omkring 30 ng/ml efter intag av 8 mg tablett) uppnås efter ca 1,5 timme. Efter administrering av en 8 mg tablett var medelvärdet av biotillgänglighet hos friska frivilliga män ca 55-60%. Halveringstiden efter intravenös och oral tillförsel är 3,3-5,4 timmar (pga att halveringstiden ökar med åldern). Plasmaproteinbindningen är 70-76%. Ondansetron metaboliseras huvudsakligen till 8-OH-ondansetron. Plasmahalterna av denna metabolit är dock ej mätbara pga snabb fortsatt metabolisering till glukuron- och sulfatkonjugat. Av tillförd dos återfinns 1-20% i oförändrad form i urinen. Plasmaclearance är ca 500 ml/min och halveringstiden ca 3 timmar.

### *Barn och ungdom (från 1 månad till 17 år)*

51 barn i åldern 1-24 månader som ingick i en klinisk prövning erhöll antingen 0,1 eller 0,2 mg/kg ondansetron innan operation. Patienter i åldern 1-4 månader uppvisade clearance i förhållande till kroppsvikt som var cirka 30% långsammare än hos patienter i åldern 5-24 månader men jämförbar med patienter i åldern 3-12 år. Halveringstiden i gruppen 1-4

månader var i genomsnitt 6,7 timmar jämförd med 2,9 timmar för patienter i åldersgruppen 5-24 månader och 3-12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar kan delvis förklaras med den högre distributionsvolymen i åldersgruppen 1-4 månader.

För 21 barn i åldersgruppen 3-12 år som ingick i en klinisk prövning inför elektiv kirurgi var clearance och distributionsvolym i förhållande till kroppsvikt liknande i hela åldersgruppen. Användning av viktbaserad dosering (0,1 mg/kg upp till max 4 mg) kompenserar för åldersrelaterade skillnader beträffande systemisk exponering.

En populationsfarmakokinetisk analys gjordes på 74 patienter i åldern 6-48 månader efter administrering av 0,15 mg/kg ondansetron intravenöst var 4:e timme i tre doser för behandling av kemoterapiinducerat illamående och kräkning och på 41 patienter i åldern 1 till 24 månader efter administration av en engångsdos på 0,1 mg/kg eller 0,2 mg/kg ondansetron intravenöst i samband med operation. Systemisk exponering (AUC) i åldern 1-24 månader efter intravenös administration av 0,15 mg/kg var 4:e timme i tre doser var jämförbar med vad som har iakttagits hos barn i åldern 5-24 månader i samband med operation och tidigare studier hos patienter med cancer (i åldern 4-18 år) och patienter i samband med operation (i åldern 3-12 år) med samma dosering.

#### *Äldre*

Tidigare fas I studier på friska, frivilliga äldre visade en smärre åldersrelaterad minskning av clearance och en ökning av halveringstiden för ondansetron. Emellertid resulterade bred interindividuell variabilitet i betydande överlappning i farmakokinetiska parametrar mellan yngre (< 65 år) och äldre (≥ 65 år).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

-

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Filmdragerade tabletter*

Vattenfri laktos, mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad majsstärkelse, magnesiumstearat, hypromellos, titandioxid (färgämne E171), järnoxid (färgämne E172).

#### *Oral lösning*

Vattenfri citronsyra, natriumcitratdihydrat, natriumbensoat (konserveringsmedel E211), sorbitol (E420), jordgubbssmak (innehåller etanol och bensylalkohol), renat vatten.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### *Filmdragerade tabletter*

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### *Oral lösning*

Flaskan förvaras upprätt vid högst 30 °C i skydd mot kyla.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

### *Filmdragerade tabletter*

Blister Al/PVC/Al/OPA: 10 och 50x1 tabletter

Blister Al/PVC: 10 och 50x1 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### *Oral lösning*

50 ml i en gul glasflaska med barnskyddande kapsyl. Dubbelsidig mätsked av polypropen för 2,5 och 5 ml medföljer.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S

Danmark

## **8 DANMARKNUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11493 (tabletter 4 mg)

11494 (tabletter 8 mg)

13433 (oral lösning 0,8 mg/ml)

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 24 januari 1992 (tabletter)

Datum för den senaste förnyelsen: 28 oktober 2008 (tabletter)

Datum för det första godkännandet: 19 september 1997 (oral lösning)

Datum för den senaste förnyelsen: 28 oktober 2008 (oral lösning)

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2023-06-01