

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zofran injeksjonsvæske 2 mg/ml, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder ondansetronhydrokloriddihydrat tilsv. ondansetron 2 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning 2mg/ml.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Voksne

Profylakse og behandling av kvalme og brekninger forårsaket av cytostatikabehandling og stråleterapi.
Profylakse og behandling av postoperativ kvalme og brekninger.

Barn

Behandling av kjemoterapi-indusert kvalme og brekninger (CINV) hos barn ≥ 6 måneder, og til forebygging og behandling av postoperativ kvalme og brekninger (PONV) hos barn ≥ 1 måned.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Kjemo-stråleterapi induert kvalme og brekninger

Ondansetron forhåndsfylte ampuller er ikke graduerte. Alt innholdet må derfor administreres for å sikre at riktig dose ondansetron blir gitt. Pasienter som skal ha en annen dose enn 4 mg (eller flere 4 mg doser) må ikke behandles med forhåndsfylte ampuller.

Det emetogene potensialet av kreftbehandling varierer etter dosering og kombinasjoner av kjemoterapi og stråleterapi som blir brukt. Administrasjonsmåte og dose av Zofran bør være fleksibel innenfor 8-32 mg per dag (intravenøst eller peroralt) og velges som vist nedenfor.

Voksne

Anbefalt dose med ondansetron er 8 mg (4 ml) administrert som langsam i.v. injeksjon over minst 30 s eller i.m, injeksjon umiddelbart før kjemo-stråleterapi.

Ved høyemetogen kjemo-stråleterapi kan det maksimalt administreres en initial dose av ondansetron på 16 mg (8 ml) gitt som i.v. infusjon over minst 15 minutter. Det må ikke gis en enkeltdose høyere enn 16 mg i.v. på grunn av risiko for doseavhengig økning av QT-forlengelse (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1). Effekten av ondansetron ved høyemetogen kjemo-stråleterapi kan forsterkes ytterligere ved å gi en enkeltdose deksametasonnatriumfosfat (20 mg i.v.) før kjemoterapi.

Intravenøse doser større enn 8 mg og opp til maksimalt 16 mg må fortynnes i 50-100 ml 0,9 % natriumklorid injeksjonsvæske eller 5 % glukose injeksjonsvæske før administrasjon og gis som i.v.

infusjon over minst 15 minutter (se avsnittet om Instruksjoner vedrørende bruk og håndtering). Ondansetron-doser på 8 mg eller mindre behøver ikke fortynnes. Den initiale ondansetron-dosen kan deretter etterfølges av ytterligere 2 doser á 8 mg (4 ml) gitt som i.v. dose (over minst 30 sekunder) eller i.m. injeksjon med 4 timers mellomrom, eller ved en konstant infusjon på 1 mg/time i inntil 24 timer.

For å beskytte mot forsinket eller forlenget emesis etter de første 24 timer kan peroral eller rektal behandling med ondansetron fortsette i inntil 5 dager etter avsluttet kjemoterapi.

Nedsatt nyrefunksjon

Justering av dose eller administrasjonsfrekvens er ikke nødvendig.

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 hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Hos pasienter som er 65 år eller eldre bør alle i.v. doser fortynnes og gis som i.v. infusjon over minst 15 minutter. Ved gjentatt dosering må det gå minst 4 timer mellom hver administrasjon.

Hos pasienter som er mellom 65 og 74 år kan den initiale i.v. dosen på 8 mg eller 16 mg gis som i.v. infusjon over minst 15 minutter, etterfulgt av to doser á 8 mg gitt som i.v. infusjon over 15 minutter, og det må gå minst 4 timer mellom hver administrasjon.

Hos pasienter som er 75 år eller eldre skal den initiale i.v. ondansetron-dosen ikke overstige 8 mg gitt som i.v. infusjon over minst 15 minutter. Den initiale dosen på 8 mg kan deretter etterfølges av 2 doser á 8 mg gitt som i.v. infusjon over minst 15 minutter, og det må gå minst 4 timer mellom hver administrasjon (se pkt. 5.2).

Pasienter med nedsatt metabolisme av spartein/debrisoquine

Halveringstiden for ondansetron endres ikke hos pasienter med nedsatt metabolisme av spartein/debrisoquine. Gjentatt dosering vil derfor forårsake samme eksponeringsnivå som den generelle populasjonen. Ingen doseringsendring eller endring i doseringsfrekvens er derfor nødvendig.

Pediatrisk populasjon

CINV hos barn $\geq$ 6 måneder og ungdommer

Dosen for CINV kan beregnes ut fra kroppsoverflate (BSA) eller vekt – se under. Vektbasert dosering resulterer i høyere totale daglige doser sammenlignet med BSA-basert dosering (pkt. 4.4 og 5.1). Det finnes ingen data fra kontrollerte kliniske studier på bruk av ondansetron til forebygging av forsinket eller forlenget CINV. Det finnes ingen data fra kontrollerte kliniske studier på bruk av ondansetron til radioterapi-indusert kvalme og brekning hos barn.

Dosering etter kroppsoverflate (BSA)

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kjemoterapi som en enkelt intravenøs dose 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 må ikke overstige dosen for voksne på 32 mg.

Tabell 1: BSA-basert dosering for kjemoterapi – barn $\geq$ 6 måneder og ungdommer.

Kroppsoverflate	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
-----------------	------------------------	------------------------

< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. 2 mg mikstur eller tablett etter 12 timer	2 mg mikstur eller tablett hver 12. time
>0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. 4 mg mikstur eller tablett etter 12 timer	4 mg mikstur eller tablett hver 12. time

a: Den intravenøse enkeltdosen må ikke overstige 8 mg.

b: Den totale daglige dosen må ikke overstige dosen for voksne på 32 mg.

Dosering etter kroppsvekt

Vektbasert dosering resulterer i høyere totale daglige doser enn ved BSA-basert dosering (pkt. 4.4 og 5.1). Zofran skal administreres umiddelbart før kjemoterapi som en enkelt intravenøs dose på 0,15 mg/kg. Den intravenøse enkeltdosen må ikke overstige 8 mg. Ytterligere 2 doser kan gis intravenøst med 4 timers intervall. Den totale daglige dosen må ikke overstige doseringen for voksne på 32 mg. Oral administrering kan starte 12 timer senere og kan gis i inntil 5 dager (se tabell 2).

Tabell 2: Vektbasert dosering for kjemoterapi – Barn $\geq$ 6 måneder og ungdom.

Vekt	Dag 1 ^{a, b}	Dag 2-6 ^b
$\leq$ 10 kg	Inntil 3 doser av 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time	2 mg mikstur eller tablett hver 12. time
> 10 kg	Inntil 3 doser av 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time	4 mg mikstur eller tablett hver 12. time

a Den intravenøse enkeltdosen må ikke overstige 8 mg.

b Den totale daglige dosen må ikke overstige dosen for voksne på 32 mg.

Postoperativ kvalme og brekninger

Voksne

Profylakse: 4 mg (2 ml) injiseres intramuskulært eller langsomt intravenøst ved induksjon av anestesi.

Behandling: 4 mg (2 ml) injiseres intramuskulært eller langsomt intravenøst.

Nedsatt nyrefunksjon

Justering av dose eller administrasjonsfrekvens er ikke nødvendig.

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 hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Det er begrenset erfaring med bruk av ondansetron til forebygging eller behandling av PONV hos eldre.

Pasienter med nedsatt metabolisme av spartein/debrisoquine

Halveringstiden for ondansetron endres ikke hos pasienter med nedsatt metabolisme av spartein/debrisoquine. Gjentatt dosering vil derfor forårsake samme eksponeringsnivå som den generelle populasjonen. Ingen doseringsendring eller endring i doseringsfrekvens er derfor nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Barn $\geq$ 1 måned og ungdommer

For forebygging av PONV hos pediatriske pasienter som får kirurgi under generell anestesi, kan en enkelt dose ondansetron gis som langsam intravenøs injeksjon (ikke mindre enn 30 sekunder) ved en dose på 0,1 mg/kg inntil maksimalt 4 mg, enten før eller etter induksjon av anestesi.

For behandling av PONV etter kirurgi hos pediatriske pasienter som får kirurgi under generell anestesi, kan en enkelt dose ondansetron gis som langsam intravenøs injeksjon (ikke mindre enn 30 sekunder) ved en dose på 0,1 mg/kg inntil maksimalt 4 mg.

Det finnes ingen data på bruk av ondansetron til behandling av PONV hos barn under 2 år.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Det er rapportert alvorlig hypotensjon og bevisstløshet når ondansetron administreres sammen med apomorfihydroklorid. Samtidig bruk er derfor kontraindisert.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hypersensitivitetsreaksjoner har vært rapportert hos pasienter som tidligere har vist overfølsomhet for andre selektive 5HT₃-reseptor antagonister. Respiratoriske hendelser må behandles symptomatisk og klinikere må være spesielt oppmerksomme på at det kan være tidlig tegn på hypersensitivitetsreaksjoner.

Ondansetron forårsaker en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet (se pkt. 5.1). Etter at preparatet kom på markedet 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 forlengelse av QT-intervall eller hjertearytmi. Dette inkluderer pasienter med elektrolyttforstyrrelser, kongestiv hjertesvikt, bradyarytmier, eller pasienter som tar legemidler som kan føre til forlenget QT-intervall eller elektrolyttforstyrrelser.

Myokardiskemi er rapportert hos pasienter behandlet med ondansetron. I noen tilfeller, hovedsakelig ved intravenøs administrasjon, oppstod symptomene umiddelbart etter administrasjon. Pasienter bør derfor være informert om å tegn og symptomer på myokardiskemi.

Hypokalemi og hypomagnesemi bør korrigeres før initiering av ondansetron-behandling.

Serotonergt syndrom er observert ved bruk av ondansetron sammen med andre serotonerge legemidler (se pkt. 4.5). Hvis samtidig behandling med ondansetron og andre serotonerge legemidler er klinisk indisert, anbefales hensiktsmessig observasjon av pasienten.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med subakutt tarmobstruksjon da ondansetron kan påvirke tarmmotiliteten.

Hos pasienter som gjennomgår adenotonsillær kirurgi, kan forebygging av kvalme og oppkast med ondansetron maskere okkult blødning. Slike pasienter skal derfor følges opp nøye etter bruk av ondansetron.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som "natriumfritt". Hvis det benyttes en saltvannsoppløsning (9 mg/ml natriumklorid-oppløsning) til å fortynne injeksjonsvæsken før administrasjon, vil dosen med natrium være høyere.

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter som får ondansetron sammen med hepatotoksiske kjemoterapeutika bør overvåkes nøye for nedsatt leverfunksjon.

CINV

Ved beregning av dosen basert på vekt og administrering av 3 doser med 4 timers intervall, blir den daglige dosen høyere enn ved administrering av en enkelt dose på 5 mg/m² etterfulgt av en oral dose 12 timer senere. Effekten av disse to doseregimene er ikke sammenlignet i en klinisk studie. Effektdata på tvers av kliniske studier indikerer allikevel tilsvarende effekt for begge regimene (se pkt. 5.1).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det finnes ingen bevis for at ondansetron verken hemmer eller induserer metabolismen til legemidler som vanligvis administreres sammen med ondansetron. Spesifikke studier har vist at det ikke er interaksjoner når ondansetron administreres sammen med alkohol, temazepam furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseres via flere av cytokrom P-450 enzymene i leveren: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. På grunn av at flere enzymer er i stand til å metabolisere ondansetron, vil hemming eller redusert aktivitet av et enzym (f.eks. pga en genetisk defekt i CYP2D6) normalt kompenseres av andre enzymer og resultere i liten eller ingen signifikant endring i verken clearance av ondansetron eller dosering.

Forsiktighet skal utvises med samtidig administrasjon av ondansetron og andre legemidler som forlenger QT-intervallet og/eller forårsaker elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.4).

Apomorfin

Det er rapportert alvorlig hypotensjon og bevisstløshet når ondansetron administreres sammen med apomorfihydroklorid. Samtidig bruk er derfor kontraindisert.

Fenytoin, karbamazepin og rifampicin

Publiserte data har vist at pasienter som ble behandlet med sterke indukere av CYP3A4 (fenytoin, karbamazepin og rifampizin), hadde en økt clearance av ondansetron og blodkonsentrasjonene av ondansetron ble dermed redusert.

Serotonerge legemidler (f.eks. SSRIer og SNRIer)

Serotonergt syndrom (inkludert endret mental status, autonom ustabilitet og nevrologiske abnormaliteter) er observert etter samtidig bruk av ondansetron og andre serotonerge legemidler, inkludert selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) og serotonin noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer) (se pkt. 4.4).

Tramadol

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

Bruk av ondansetron sammen med QT-forlengende legemidler kan resultere i ytterligere QT-forlengelse. Samtidig bruk av ondansetron med kardiotoxiske legemidler (for eksempel antracykliner) kan øke risikoen for arytmier (se pkt. 4.4).

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 ingen direkte eller indirekte reproduksjonstoksiske effekter.

Ondansetron skal ikke brukes under første trimester av graviditeten.

Amming

Det er ukjent om Zofran blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det har imidlertid blitt påvist at ondansetron skilles ut i melken hos ammende dyr (rotter). Det anbefales derfor at mødre som får ondansetron ikke skal amme.

Fertilitet

Det er ingen informasjon om effekter av Zofran på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Zofran har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene under er listet etter MedDRA organklasser. Frekvenser er definert som: svært vanlige (>1/10), vanlige ($\geq 1/100$ og $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ og $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ og $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$). Svært vanlige, vanlige og mindre vanlige hendelser er i alminnelighet fastslått ut fra data fra kliniske studier, hvor placeboeffekten er tatt i betraktning. Frekvensene er estimert ved bruk av anbefalt standarddose av ondansetron i henhold til indikasjon og formulering.

Sjeldne, svært sjeldne hendelser og kategorien ikke kjent frekvens er basert på spontanrapporter og tilfeller fra litteraturen etter markedsføring av Zofran fra en populasjon av ukjent størrelse.

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: Umiddelbare overfølsomhetsreaksjoner, noen ganger alvorlige inkludert anafylaktisk sjokk.

Nevrologiske sykdommer

Svært vanlige: Hodepine

Mindre vanlige: Bevegelsesforstyrrelser (inkludert ekstrapyramidale reaksjoner slik som okulogyre kriser/dystoniske reaksjoner og dyskenesi)¹, krampeanfall

Sjeldne: Svimmelhet hovedsakelig ved hurtig i.v. administrering

Øyesykdommer

Sjeldne: Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn), hovedsakelig ved i.v. administrering.

Svært sjeldne: Forbigående blindhet, hovedsakelig ved intravenøs administrering²

Hjertesykdommer

Mindre vanlige: Arytmier, brystmerter med eller uten ST segment depresjon, bradykardi

Sjeldne: QTc forlengelse (inkludert Torsade de Pointes)

Ikke kjent Myokardiskemi (se pkt. 4.4)

Karsykdommer

Vanlige: Følelse av ”flushing” eller varme

Mindre vanlige: Hypotensjon

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Mindre vanlige: Hikke

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Forstoppelse

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: Asymptomatisk økning i leverfunksjonstester³

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne: Toksiske hudrupsjoner, inkludert toksisk epidermal nekrolyse

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet

1. Observert uten definitive bevis på vedvarende klinisk sekvele.
2. I de fleste tilfellene hvor det ble rapportert blindhet, gikk dette over innen 20 minutter. De fleste av pasientene hadde fått kjemoterapeutika, inkludert cisplatin. Noen av tilfellene av forbigående blindhet ble rapportert å ha kortikal opprinnelse.
3. Dette er i hovedsak observert hos pasienter som får kjemoterapeutisk behandling med cisplatin.

Pediatrisk populasjon:

Bivirkningsprofilen for barn og ungdom er sammenlignbar med bivirkningene 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

Man vet foreløpig lite om overdosering med ondansetron. Ved mistanke om overdosering bør symptomatisk og støttende behandling gis. Rapporterte manifestasjoner inkluderer synsforstyrrelser, alvorlig konstipasjon, hypotensjon og en vasovagal episode med forbigående andre-grads AV blokk.

Ondansetron forårsaker en doseavhengig forlengelse av QT-intervallet. EKG-overvåking er anbefalt i tilfelle av overdosering.

Pediatrisk populasjon

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiemetika. ATC-kode: A04A A01

Virkningsmekanisme

Ondansetron er en selektiv 5HT₃- reseptorantagonist som blokkerer 5HT₃- reseptorer på neuroner både i det perifere og sentrale nervesystem.

Farmakodynamiske effekter

Kjemoterapi antas å medføre frigjøring av serotonin (5-HT) fra øvre del av gastrointestinaltraktus. Binding av 5HT til spesifikke reseptorer (5-HT₃) initierer kvalme og brekninger. Ondansetron som bindes selektivt til 5-HT₃ reseptorer blokkerer for binding av perifert frisatt 5-HT og hindrer dermed initiering av brekningsrefleksen.

QT-forlengelse

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet 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 av QTc-intervallet 19,6 msek (øvre 90 % KI 21,5 msek) sammenlignet med placebo etter baseline-korreksjon. Ved den laveste testede dosen på 8 mg var den maksimale, gjennomsnittlige forlengelse av QTc-intervallet 5,8 msek (øvre 90% KI 7,8 msek) sammenlignet med placebo etter baseline-korreksjon. I denne studien ble det ikke målt QTc over 480 msek og ingen QTc-forlengelse over 60 msek. Det ble ikke observert signifikante endringer i PR- eller QRS-intervallene på EKG.

Pediatrisk populasjon

CINV

Effekten av ondansetron i kontroll av kvalme og brekninger forårsaket av kjemoterapeutika ble undersøkt i en randomisert dobbeltblindet studie med 415 pasienter fra 1 – 18 år (S3AB3006). På dagen med kjemoterapi fikk den ene gruppen av pasientene ondansetron 5 mg/m² i.v. + 4 mg ondansetron oralt etter 8 – 12 timer. Den andre gruppen fikk ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + placebo oralt etter 8 – 12 timer. Etter kjemoterapi fikk begge gruppene 4 mg ondansetron mikstur 2 ganger daglig i 3 dager. Komplett kontroll av kvalme på verste dag av kjemoterapi var 49 % (ondansetron 5 mg/m² i.v. + ondansetron 4 mg oralt) og 41 % (0,45 mg/kg i.v. + placebo oralt).

En randomisert dobbeltblindet placebokontrollert studie (S3AB4003) med 438 pasienter mellom 1 og 17 år viste komplett kontroll av kvalme på verste dag av kjemoterapi hos

- 73 % av pasientene som fikk ondansetron 5 mg/m² i.v. sammen med 2 – 4 mg dexametason oralt.
- 71 % av pasientene som fikk ondansetron mikstur 8 mg sammen med 2 – 4 mg dexametason oralt på dagen med kjemoterapi.

Etter kjemoterapi fikk begge gruppene 4 mg ondansetron mikstur daglig i 2 dager.

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

En annen åpen ikke-komparativ, singel-arm studie (S3A239) undersøkte effekten av en dose ondansetron 0,15 mg/kg i.v. etterfulgt av to orale doser med ondansetron 4 mg for barn < 12 år og 8 mg for barn ≥ 12 år (totalt antall barn n=28). Komplett kontroll av kvalme ble oppnådd hos 42 % av pasientene.

PONV

Effekten av en enkelt dose ondansetron i forebygging av PONV ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 670 barn mellom 1 – 24 måneder (alder etter unnfangelse ≥ 44 uker, vekt ≥ 3 kg). De inkluderte pasientene skulle gjennomgå 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 24 timer (ITT) var større for pasienter på placebo enn de som fikk ondansetron (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$)

Fire dobbeltblindet, placebokontrollerte studier har blitt gjennomført med 1469 pasienter (jenter og gutter i alderen 2 - 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 pediatriske pasienter ≤ 40 kg, 4 mg til pediatriske pasienter > 40 kg; $n = 735$) eller placebo ($n = 734$). Studielegemidlet ble administrert over minst 30 sekunder, umiddelbart før eller etter oppstart av anestesi. Ondansetron var signifikant mer effektiv enn placebo til å forebygge kvalme og brekninger. Resultatene av disse studiene er oppsummert i tabell 3.

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

Studie	Endepunkt	Ondansetron %	Placebo %	P verdi
S3A380	KR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	KR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	KR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Ingen brekninger	64	51	0,004
S3GT11	Ingen kvalme	60	47	0,004

KR = Komplet respons: ingen episoder med kvalme, behandlingskrevende kvalme/brekninger eller ekskludering fra studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maks. plasmakonsentrasjon etter intramuskulær tilførsel oppnås etter ca. 10 minutter. Ekvivalent systemisk absorpsjon oppnås etter intramuskulær og intravenøs administrasjon.

Distribusjon

Distribusjonsvolum ved likevekt er ca. 140 l. Proteinbinding: 70-76%. Halveringstid: Ca. 3 timer, men kan hos eldre være ca. 5 timer. Endres ikke hos pasienter med langsom spartein- og debrisokrinmetabolisme.

Biotransformasjon og eliminasjon

Utstrakt metabolisering. Mindre enn 5 % av absorbert dose utskilles uforandret i urin.

Spesielle pasientgrupper

Barn og ungdom (fra 1 måned til 17 år): 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 2 år ($n = 22$), 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 mellom 5 måneder og 2 år. 2,9 timer ble også målt for pasientene mellom 3 og 12 år. Forskjellen i de farmakokinetiske parametrene, kan delvis forklares ved en høyere prosentandel total kroppsvæske hos spedbarn og et høyere distribusjonsvolum for vannløselige legemidler slik som ondansetron.

Hos pediatriske pasienter mellom 3 og 12 år som gikk gjennom en operasjon med generell anestesi, var de absolutte verdiene for både clearance og distribusjonsvolum redusert sammenlignet med verdiene for

voksne pasienter. Begge parametrene 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 parametrene tilsvarende mellom de forskjellige aldersgruppene. Bruk av vektbasert dosering kompenserer for aldersrelaterte endringer, og er effektivt for å normalisere systemisk eksponering hos pediatriske pasienter.

Farmakokinetiske populasjonsstudier ble utført på 74 pediatriske kreftpasienter mellom 6 – 48 måneder, og 41 pasienter som skulle gjennomgå kirurgi mellom 1 – 24 måneder hvor ondansetron ble administrert intravenøst. Basert på populasjonsfarmakokinetiske parametre for pasientene mellom 1 – 48 måneder, resulterte administrering av en vektbasert dose for voksne (3 doser 0,15 mg/kg i.v. hver 4. time) i en systemisk eksponering (AUC) sammenlignbar med pediatriske kirurgipasienter (5 – 24 måneder), pediatriske kreftpasienter (4 – 18 år) og kirurgipasienter (3 – 12 år) ved tilsvarende doser. Dette er vist i tabell 4. Denne eksponeringen (AUC) er i samsvar med eksponering-effekt forholdet beskrevet tidligere hos pediatriske kreftpasienter. De hadde 50 % til 90 % responsrate med AUC_{inf} verdier fra 170 til 250 ng.h/ml.

Tabell 4. Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter fra 1 måned til 18 år.

Studie	Pasient-populasjon (I.V. dose)	Alder	N	AUC (ng.h/ml)	Cl (l/h/kg)	Vd _{ss} (l/kg)	T _{1/2} (t)
				Geometrisk gjennomsnitt			Gjennomsnitt
S3A40319 ¹	Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg)	1 til 4 mnd.	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Kirurgi (0,1 eller 0,2 mg/kg)	5 til 24 mnd	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 og S3A40319 pop PK ^{2,3}	Kreft/ kirurgi (0,15mg/kg q4h/ 0,1 eller 0,2 mg/kg)	1 til 48 mnd	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Kirurgi (2 mg eller 4 mg)	3 til 12 år	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Kreft (0,15/kg q4h)	4 til 18 år	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Ondansetron som en enkelt intravenøs dose på 0,1 eller 0,2 mg/kg.

2 Populasjon av farmakokinetikkpasienter: 64 % kreftpasienter og 36 % kirurgipasienter.

3 Populasjonsestimater vist; AUC basert på en dose på 0,15 mg/kg.

4 Ondansetron som enkelt intravenøs dose: 2 mg (3 – 7 år) eller 4 mg (8 – 12 år)

Eldre

Tidlig fase I studier på eldre, friske frivillige viste en liten 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 CINV som kunne støtte en annen doseringsanbefaling for eldre.

Basert på nylige ondansetron plasmakonsentrasjoner og eksponeringsrespons-modellering er det forventet en større effekt på QTcF for pasienter ≥ 75 år sammenlignet med yngre voksne. Spesifikk doseringsinformasjon for intravenøs dosering hos pasienter over 65 år og over 75 år er angitt i pkt. 4.2.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ondansetron ble ikke vist å være mutagent i en rekke in vitro og in vivo forsøk. Det er sett tendens til økt forekomst av kromosom «gaps» i humane lymfocytter in vitro. Det er ikke påvist økt forekomst av svulster i karsinogenstudier. En studie i klonede humane kardiale ionekanaler har vist at ondansetron har potensiale til å påvirke repolarisasjonen i hjerte via blokkering av HERG kalium kanaler. Den kliniske relevansen av dette er usikker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

1 ml inneholder:

Sitronsyremonohydrat 0,5 mg, natriumsitrat 0,25 mg, natriumklorid 9,0 mg vann til injeksjonsvæsker ad 1 ml.

6.2 Uforlikeligheter

Injeksjonsvæsken skal ikke blandes i samme sprøyte/infusjon som andre medikamenter.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Injeksjonsvæsken må beskyttes mot lys. Oppbevares ved romtemperatur (15-25 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastampuller (polypropylen):	5 x 2 ml
Glassampuller (glass type 1)	10 x 2 ml
Plastampuller (polypropylen)	5 x 4 ml
Glassampuller (glass type 1)	8 x 4 ml

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Vanlige infusjonsløsninger, f.eks. natriumklorid 9 mg/ml, glukose 5 % og mannitol 10 % kan benyttes ved infusjon. Ferdigblandet infusjonsvæske kan oppbevares i 12 timer. Injeksjonsvæsken må ikke autoklaveres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsen Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

7699

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. desember 1996

Dato for siste fornyelse: 12. desember 2006

10. OPPDATERINGSDATO

01.06.2023