

1. LEGEMIDLETS NAVN

Zofran 4 mg og 8 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder: 4 mg resp. 8 mg ondansetron.

Hjelpestoffer med kjent effekt

4 mg: Hver smeltetablett inneholder 0,62 mg aspartam, 0,025 mikrog benzylalkohol, 0,056 mg natriummetylparahydroksybenzoat (E219), 0,0069 mg natriumpropylparahydroksybenzoat (E217) og opptil 0,03 mg etanol.

8 mg: Hver smeltetablett inneholder 1,25 mg aspartam, 0,05 mikrog benzylalkohol, 0,11 mg natriummetylparahydroksybenzoat (E219), 0,014 mg natriumpropylparahydroksybenzoat (E217) og opptil 0,06 mg etanol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetabletter 4 mg og 8 mg.

Smeltetablettene er hvite, runde og konvekse.

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

Zofran til behandling av kjemoterapi-indusert kvalme og brekninger (CINV) hos barn ≥ 6 måneder.

Det er ikke utført studier med oralt administrert ondansetron i forebygging eller behandling av postoperativ kvalme og brekninger. En langsom intravenøs injeksjon er anbefalt for dette.

Se pkt. 5.1 for studier av intravenøst administrert ondansetron til forebygging og behandling av PONV hos pediatriske pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Zofran smeltetablett bør tas ut av pakningen med tørre hender, plasseres på tungen, hvor den raskt oppløses, og så svelges med eller uten vann.

Kjemo-stråleterapi indusert kvalme og brekninger

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 peroral dose med ondansetron er 8 mg som tas 1-2 timer før kjemostråleterapi, etterfulgt av 8 mg peroralt hver 12. time i maksimalt 5 dager. Ved høyemetogen kjemostråleterapi kan en peroral enkeltdose av ondansetron på opptil 24 mg gis sammen med deksametasonnatriumfosfat (12 mg peroralt) 1-2 timer før kjemoterapi. For å beskytte mot forsinket eller forlenget emesis etter de første 24 timer kan peroral eller rektal behandling med ondansetron fortsettes 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

Justering av peroral dose eller administrasjonsfrekvens er ikke nødvendig.

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 ≥ 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 Zofran til radioterapi-indusert kvalme og oppkast 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 ≥ 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).

Ondansetron 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
≤ 10 kg	Inntil 3 doser av 0,15 mg/kg hver 4. time	2 mg mikstur eller tablett hver 12. time
> 10 kg	Inntil 3 doser av 0,15 mg/kg 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: 2 tabletter à 8 mg 1 time før anestesi.

Behandling: Se SPC for Zofran injeksjonsvæske.

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 og ungdommer (fra 1 måned til 17 år)

Det er ikke utført studier med oralt administrert ondansetron i forebygging eller behandling av postoperativ kvalme og brekninger. En langsam intravenøs injeksjon er anbefalt for dette.

Se pkt. 5.1 for studier av intravenøst administrert ondansetron til forebygging og behandling av PONV hos pediatriske pasienter.

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 aspartam som hydrolyseres i mage-tarmkanalen når det tas oralt. Et av de primære hydrolyseproduktene er fenylalanin og forsiktighet må derfor utvises hos pasienter med fenylketonuri.

Dette legemidlet inneholder natriummetylparahydroksybenzoat og natriumpropylparahydroksybenzoat, som kan forårsake allergiske reaksjoner (mulig først etter en stund).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver smeltetablett, og er så godt som "natriumfritt".

Dette legemidlet inneholder mindre enn hhv. 0,03 mg og 0,06 mg alkohol (etanol) per 4 mg og 8 mg smeltetablett. Dette tilsvarer 0,23 % w/w. Mengden per 4 mg og 8 mg smeltetablett tilsvarer mindre enn 1 ml øl eller 1 ml vin.

Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Dette legemidlet inneholder 0,025 mikrog (4 mg) og 0,05 mikrog (8 mg) i hver smeltetablett. Benzylalkohol kan forårsake allergiske reaksjoner.

Større mengder må kun gis dersom strengt nødvendig. Det må utvises forsiktighet ved bruk av større volum, spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

Pediatrisk populasjon

Pediatriske pasienter som får Zofran sammen med hepatotoksiske kjemoterapeutika bør overvåkes nøye for redusert 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 Zofran sammen med QT-forlengende legemidler kan resultere i ytterligere QT-forlengelse. Samtidig bruk av Zofran 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 ondansetron 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 ondansetron 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 fastslått fra 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

Øyesykdommer

Sjeldne:	Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. sløret syn), hovedsakelig ved intravenøs administrering.
Svært sjeldne:	Forbigående blindhet, hovedsakelig ved intravenøs administrering ²

Hjertesykdommer

Mindre vanlige:	Arrytmier, 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 leverfunksjonstester ³
-----------------	--

Hud- og underhudssykdommer

Svært sjeldne:	Toksiske hudrupsjoner, inkludert toksisk epidermal nekrolyse
----------------	--

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 var 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 (5HT) fra øvre del av gastrointestinaltraktus. Binding av 5-HT 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 QT-forlengelse 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. Komplette 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 = Komplett respons: ingen episoder med kvalme, behandlingskrevende kvalme/brekninger eller ekskludering fra studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rask absorpsjon. Maks. plasmakonsentrasjon etter peroral tilførsel oppnås etter ca. 1,5 time. Biotilgjengeligheten økes ubetydelig ved samtidig matinntak, og er upåvirket ved tilførsel av antacida. Oral biologisk tilgjengelighet ca. 60 %.

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 debrisoquinmetabolisme.

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 pediatrike 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 pasientene 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 barna mellom 3 og 12 år. Forskjellen i de farmakokinetiske parametrene, kan delvis forklares ved en høyere prosentandel totalt kroppsvæske hos spedbarn og et høyere distribusjonsvolum for vannløselige legemidler slik som ondansetron.

Hos pediatrike 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 pediatrike pasienter.

Farmakokinetiske populasjonsstudier ble utført på 74 pediatrike kreftpasienter mellom 6 – 48 måneder, og 41 kirurgipasienter 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 pediatrike kirurgipasienter (5 – 24 måneder), pediatrike 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 pediatrike kreftpasienter. De hadde 50 % til 90 % responsrate med AUC verdier fra 170 til 250 ng.h/ml.

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

Studie	Pasient- populasjon (IV 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 PK pasienter: 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 overlappning 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.

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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Gelatin, mannitol, aspartam, natriummetylparahydroksybenzoat, natriumpropylparahydroksybenzoat og jordbærsmak (inneholder etanol* og spor av benzylalkohol).

*4 mg smeltetablett kan inneholde opptil 0,03 mg etanol og 8 mg smeltetablett kan inneholde opptil 0,06 mg etanol.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant for denne formuleringen.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

4 mg: Enpac 10 stk.

8 mg: Enpac 10 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATLESESNUMRE

Zofran smeltetablett 4 mg: 96-3183

Zofran smeltetablett 8 mg: 96-3184

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. desember 1988

Dato for siste fornyelse: 15. desember 2008

10. OPPDATERINGSDATO

01.06.2023