

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zofran 4 mg kalvopäällysteinen tabletti  
Zofran 8 mg kalvopäällysteinen tabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 4 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää ondansetronihydroklorididihydraatti vastaten ondansetronia 4 mg.

Yksi 8 mg:n kalvopäällysteinen tabletti sisältää ondansetronihydroklorididihydraatti vastaten ondansetronia 8 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosi, vedetön.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Tabletit ovat keltaisia, ovaalinmuotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja.  
Zofran 4 mg tableteissa on kaiverrus 'GX ET3'.  
Zofran 8 mg tableteissa on kaiverrus 'GX ET5'.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Aikuiset

Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu.  
Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito.

##### Lapset

Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu  $\geq 6$  kuukauden ikäisillä lapsilla.

Zofranin oraalista annostusta postoperatiivisessa pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ei ole tutkittu lapsilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Zofranin muita valmistemuotoja ovat injektioneste, peräpuikko ja Zofran Zydis kylmäkuivattu tabletti.  
Tarkemmat tiedot löytyvät näiden tuotteiden valmisteyhteenvetoista.

##### Solunsalpaaja- ja sädehoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu

##### *Aikuiset*

Syövän hoidon aiheuttama emetogeeninen vaikutus vaihtelee annoksen sekä käytettyjen solunsalpaajakombinaatioiden mukaan. Zofranin antotapa ja vuorokausiannos, joka vaihtelee 8 mg:sta 32 mg:aan, valitaan hoitotilanteen mukaisesti.

Suosittelun annos suun kautta on 8 mg 1–2 tuntia ennen joko kemoterapiaa tai sädehoitoa. Tämän

jälkeen otetaan 8 mg suun kautta 12 tunnin välein enintään 5 vuorokauden ajan.

Voimakkaasti emetogeenisessä kemoterapiassa ondansetronia voidaan ottaa suun kautta enimmillään 24 mg kerta-annoksena yhdessä suun kautta otettavan 12 mg:n deksametasoninatriumfosfaattiannoksen kanssa 1–2 tuntia ennen kemoterapiaa.

Aloitushoidoksi suositellaan Zofranin antamista peräsuoleen tai injektiona laskimoon.

Ensimmäisen vuorokauden jälkeen ondansetronia voidaan antaa suun kautta tai peräsuoleen vielä 5 vuorokauden ajan solunsalpaajahoidon lopettamisen jälkeen. Suositeltu annos suun kautta on 8 mg kahdesti vuorokaudessa.

#### *Pediatriset potilaat (≥ 6 kk–17 v)*

Annos solunsalpaajahoidon aiheuttamaan pahoinvointiin ja oksenteluun voidaan laskea kehon pinta-alan (body surface area, BSA) tai painon mukaan (ks. jäljempänä). Painon mukaan laskettuna päivittäinen kokonaisannos on korkeampi kuin BSA:n mukaan laskettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoa saatavilla Zofranin käytöstä solunsalpaajahoidon aiheuttaman viivästyneen tai pitkittyneen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä. Kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ei ole tietoa saatavilla Zofranin käytöstä lapsilla sädehoidon aiheuttamassa pahoinvoinnissa ja oksentelussa.

Annostelu kehon pinta-alan mukaan:

Ondansetroni tulee antaa 5 mg/m<sup>2</sup>:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen kerta-annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua ja sitä voidaan jatkaa 5 päivän ajan (taulukko 1). Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisille tarkoitettua 32 mg:n annosta.

Taulukko 1. BSA:n mukainen annostelu solunsalpaajahoitoon – lapset iältään ≥ 6 kk ja nuoret

BSA	Päivä 1 <sup>a, b</sup>	Päivät 2–6 <sup>b</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 2 mg p.o. 12 tunnin kuluttua	2 mg p.o. joka 12. tunti
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 4 mg p.o. 12 tunnin kuluttua	4 mg p.o. joka 12. tunti

<sup>a</sup>Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

<sup>b</sup>Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

Annostelu painon mukaan:

Painon mukaan laskettuna päivittäinen kokonaisannos on korkeampi kuin BSA:n mukaan laskettuna (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Ondansetroni tulee antaa 0,15 mg/kg:n kerta-annoksena laskimoon välittömästi ennen solunsalpaajahoidon aloittamista. Laskimonsisäinen kerta-annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

Kaksi lisäannosta laskimoon voidaan antaa 4 tunnin välein. Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta. Annostelu suun kautta voidaan aloittaa 12 tunnin kuluttua, ja sitä voidaan jatkaa 5 päivän ajan (taulukko 2).

Taulukko 2. Painon mukainen annostelu solunsalpaajahoitoon – lapset iältään  $\geq 6$  kk ja nuoret

Paino	Päivä 1 <sup>a, b</sup>	Päivät 2–6 <sup>b</sup>
$\leq 10$ kg	ad 3 x 0,15 mg/kg i.v. 4 tunnin välein	2 mg p.o. joka 12. tunti
$> 10$ kg	ad 3 x 0,15 mg/kg i.v. 4 tunnin välein	4 mg p.o. joka 12. tunti

<sup>a</sup>Laskimonsisäinen annos ei saa ylittää 8 mg:aa.

<sup>b</sup>Päivittäinen kokonaisannos ei saa ylittää aikuisten 32 mg:n annosta.

#### *Iäkkäät potilaat*

Teho ja siedettävyys iältään yli 65-vuotiailla potilailla ovat samanlaiset kuin nuoremmilla aikuisilla, joten tarvetta suun kautta otettavan annoksen tai antovälin muuttamiseen iäkkäille potilaille ei ole.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Muutoksia annostuksessa tai antotavassa ei tarvitse tehdä.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Ondansetronin puhdistuma on merkitsevästi pienentynyt ja puoliintumisaika seerumissa pidentynyt potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa ja siksi laskimonsisäistä tai oraalista antotapaa suositellaan.

#### *Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta (hidas CYP2D6-entsyymin aktiivisuus)*

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla henkilöillä, joilla sparteiinin ja debrisokiinin aineenvaihdunta on hidastunut. Näin ollen lääkkeen toistuva anto ei altista tähän ryhmään kuuluvia potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista, joten annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

#### Postoperatiivinen pahoinvointi ja oksentelu

##### *Aikuiset*

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn Zofrania voidaan antaa 4–8 mg suun kautta yksi tunti ennen anestesiaa.

Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoitoon suositellaan Zofrania annettavaksi injektiona laskimoon.

##### *Pediatriiset potilaat ( $\geq 1$ kk–17 v)*

Tutkimuksia ondansetronin annosta suun kautta postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn tai hoitoon ei ole tehty. Tähän tarkoitukseen suositellaan hidasta (vähintään 30 sekuntia) injektiota laskimoon.

Kokemukset ondansetronin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa alle 2-vuotiaille lapsille puuttuvat.

##### *Iäkkäät potilaat*

Kokemusta Zofranin käytöstä postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä ja hoidossa iäkkäillä on rajoitetusti; kuitenkin yli 65-vuotiaat solunsalpaajahoitoa saavat potilaat sietävät hyvin ondansetronia.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Muutoksia annostuksessa tai antotavassa ei tarvitse tehdä.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Ondansetronin puhdistuma on merkitsevästi vähentynyt ja puoliintumisaika seerumissa pidentynyt

potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt. Tällaisilla potilailla ei vuorokausiannoksen tulisi ylittää 8 mg:aa ja siksi laskimonsisäistä tai oraalista antotapaa suositellaan.

*Potilaat, joilla on hidas sparteiini-/debrisokiiniaineenvaihdunta (hidas CYP2D6-entsyymin aktiivisuus)*

Ondansetronin eliminaation puoliintumisaika ei ole muuttunut sellaisilla henkilöillä, joilla sparteiinin ja debrisokiinin aineenvaihdunta on hidastunut. Näin ollen lääkkeen toistuva anto ei altista tähän ryhmään kuuluvia potilaita pitoisuuksille, jotka poikkeaisivat normaalipopulaatiolla saavutettavista, joten annostuksen muuttaminen ei ole tarpeen.

### 4.3 Vasta-aiheet

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeasta hypotoniasta ja tajunnanmenetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyyttä on raportoitu potilailla, joilla on todettu yliherkkyyttä muille selektiivisille 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisteille. Hengitysteihin kohdistuvat haittavaikutukset tulee hoitaa oireenmukaisesti ja niihin tulee kiinnittää erityistä huomiota yliherkkyysreaktioiden esiasteina.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti (ks. kohta 5.1). Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kääntyvien kärkien kammiotakykardia -tapauksia ondansetronia käyttäneillä potilailla. Ondansetronin käyttöä on vältettävä potilaille, joilla on synnynnäinen pitkä QT-oireyhtymä. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa ondansetronia potilaille, joilla on tai joille saattaa kehittyä QTc-ajan pidentyminen. Näitä ovat potilaat, joilla on elektrolyyttihäiriöitä, sydämen vajaatoiminta, bradyarytmia tai jotka käyttävät muita QT-aikaa pidentäviä tai elektrolyyttitasapainoa muuttavia lääkevalmisteita.

Ondansetronilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu sydänlihaskemiamia. Joillakin potilailla, erityisesti lääkettä laskimonsisäisesti saaneilla, oireet ilmenivät välittömästi ondansetronin antamisen jälkeen. Potilaita on varoitettava sydänlihaskemian merkeistä ja oireista. Tämän vuoksi ondansetronin annostelun aikana ja sen jälkeen pitää noudattaa varovaisuutta.

Hypokalemia ja hypomagnesemia on korjattava ennen ondansetronin antoa.

Ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden samanaikaisen käytön jälkeen on ilmoitettu esiintyneen serotoniinioreyhtymää (ks. kohta 4.5). Jos potilaan kliininen tila edellyttää samanaikaista hoitoa ondansetronilla ja muilla serotonergisillä lääkkeillä, potilasta tulisi havainnoida asianmukaisesti.

Koska ondansetronin tiedetään hidastavan suolensisällön kulkua paksusuoleessa, on suolitukoksen merkkejä osoittavia potilaita tarkkailtava Zofranin annon jälkeen.

Ondansetronin käyttö pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyyn potilaille, joille on tehty kita- ja nielurisan poistoleikkaus, voi peittää piilevän verenvuodon. Siksi tällaisia potilaita on seurattava huolellisesti ondansetronin annon jälkeen.

*Pediatriset potilaat*

Pediatrisia potilaita, jotka saavat ondansetronia maksatoksisten kemoterapia-aineiden kanssa, on seurattava tarkoin mahdollisen maksan toiminnanvajauksen varalta.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukooši-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole todisteita siitä, että ondansetroni aiheuttaisi tai estäisi muiden sen kanssa yleisesti käytettyjen lääkkeiden metaboliaa. Tutkimuksissa on osoitettu, että ondansetronilla ei ole yhteisvaikutuksia, kun sitä annetaan yhdessä alkoholin, tematsepaamin, furosemidin, alfentaniilin, tramadolin, morfiinin, lidokaiinin, tiopentaalin tai propofolin kanssa.

Ondansetroni metaboloituu useiden maksan sytokromi P450-entsyymien välityksellä: CYP3A4, CYP2D6 ja CYP1A2. Johtuen monien metaboloivien entsyymien kyvystä metaboloida ondansetronia entsyymi-inhibiitio tai yhden entsyymin heikentynyt aktiviteetti (esim. CYP2D6:n geneettinen puutos) kompensoituu yleensä muilla entsyymeillä. Tämän seurauksena ondansetronin kokonaispuhdistuma ei merkittävästi muutu eikä annoksen muutos ole tarpeen.

Varovaisuutta on noudatettava, kun ondansetronia annetaan samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa ja/tai lääkkeiden kanssa, jotka aiheuttavat elektrolyyttihäiriöitä. Ondansetronin käyttö sydäntoksisien lääkkeiden (esim. antrasykliinien) kanssa voi lisätä arytmiariskiä (ks. kohta 4.4.).

##### *Apomorfiini*

Annettaessa ondansetronia samanaikaisesti apomorfiinihydrokloridin kanssa on raportoitu vaikeasteista hypotoniaa ja tajunnanmenetystä. Tämän takia samanaikainen käyttö apomorfiinin kanssa on vasta-aiheista.

##### *Fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini*

Potilailla, joita hoidettiin voimakkailla CYP3A4-entsyymin indusojilla (esim. fenytoiini, karbamatsepiini ja rifampisiini), suun kautta annetun ondansetronin puhdistuma kasvoi ja ondansetronin pitoisuudet veressä laskivat.

##### *Serotonergiset lääkkeet (esim. SSRI- ja SNRI-lääkkeet)*

Ondansetronin ja muiden serotonergisten lääkkeiden, myös serotoniinin selektiivisten takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI-lääkkeiden), samanaikaisen käytön jälkeen on ilmoitettu esiintyneen serotoniinioireyhtymää (oireita ovat mielentilan muuttuminen, autonomisen hermoston epävakaus ja neuromuskulaariset poikkeavuudet) (ks. kohta 4.4).

##### *Tramadoli*

Tiedot pienistä tutkimuksista viittaavat siihen, että ondansetroni saattaa heikentää tramadolin analgeettista tehoa.

Yhteisvaikutustutkimuksia ondansetronilla ja anestesian aikana käytetyillä lääkkeillä ei ole tehty.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### *Naiset, jotka voivat saada lapsia*

Naisten, jotka voivat saada lapsia, on harkittava ehkäisyä.

##### Raskaus

Epidemiologisista tutkimuksista saadun kokemuksen perusteella ondansetronin epäillään aiheuttavan orofasiaalisia epämuodostumia, jos sitä annetaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

Yhdessä kohorttitutkimuksessa, joka kattoi 1,8 miljoonaa raskautta, ondansetronin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana liittyi huuli- ja/tai suulakihalkion suurentunut riski (3 ylimääräistä tapausta 10 000:ta ondansetronihoitoa saanutta naista kohti; vakioitu suhteellinen riski, 1,24, (95 % CI 1,03–1,48)).

Saatavilla olevat sydämen epämuodostumia koskevat epidemiologiset tutkimukset osoittavat keskenään ristiriitaisia tuloksia.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia haittavaikutuksia.

Ondansetronia ei saa käyttää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö Zofran ihmisen rintamaitoon. Zofranin vaikutuksista imetettyyn lapseen tai maidontuotantoon ei ole tietoja. Kokeet ovat kuitenkin osoittaneet, että ondansetroni siirtyy imettävillä eläimillä (rotilla) maitoon. Tämän vuoksi imettämistä ei suositella ondansetronia saaville äideille.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Psykomotorisessa testauksessa ondansetroni ei heikennä suoritusta eikä aiheuta sedaatiota. Haitallisia vaikutuksia näihin toimintoihin ei ole ennustettavissa ondansetronin farmakologian perusteella.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmien ja frekvenssien mukaisesti. Frekvenssit määritetään seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ). Hyvin yleiset, yleiset ja melko harvinaiset tapahtumat on yleensä määritetty kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella. Esiintymistiheys plasebolla on otettu huomioon. Harvinaiset ja hyvin harvinaiset tapahtumat on yleensä saatu markkinoille tulon jälkeisen spontaanin haittavaikutusraportoinnin perusteella.

Alla olevat frekvenssit on arvioitu käytettäessä ondansetronin suositeltuja annoksia.

### Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: välittömät yliherkkyysoireet, joskus vakavat, anafylaksi mukaan lukien.

### Hermosto

Hyvin yleiset: päänsärky.

Melko harvinaiset: kouristukset, liikehäiriöt (mm. ekstrapyramidaalireaktiot, kuten dystoniset reaktiot, okulogyriset kriisit ja dyskinesia).<sup>1</sup>

Harvinaiset: huimaus lähinnä nopean i.v.-annostelun yhteydessä.

### Silmät

Harvinaiset: ohimenevät näköhäiriöt (esim. näön hämärtyminen) pääasiallisesti laskimonsisäisen annon yhteydessä.

Hyvin harvinaiset: ohimenevä näön menetys pääasiallisesti laskimonsisäisen annon yhteydessä.<sup>2</sup>

### Sydän

Melko harvinaiset: rytmihäiriöt, rintakipu, johon saattaa liittyä ST-välin laskua, bradykardia.

Harvinaiset: QTc-ajan pidentyminen (mukaan lukien kääntyvien kärkien kammiotakykardia).

### Verisuonisto

Yleiset: lämmöntunne tai punastuminen.

Melko harvinaiset: hypotensio.

### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinaiset: hikka.

### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: ummetus.

### Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: oireeton maksaentsyymiarvojen kohoaminen.<sup>3</sup>

## Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin harvinaiset: äkillinen toksinen ihottuma, myös toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

<sup>1</sup>Todettu ilman pysyviä kliinisiä jälkiseurauksia.

<sup>2</sup>Suurin osa ilmoitetuista näönmenetyksistä palautui 20 minuutin kuluessa. Useimmat potilaat olivat saaneet sisplatiinia sisältäviä kemoterapia-aineita. Jotkut näistä sokeustapauksista olivat kortikaalisia.

<sup>3</sup>Näitä löydöksiä todettiin yleisesti potilailla, jotka saivat kemoterapiana sisplatiinia.

## *Pediatriset potilaat*

Haittavaikutusprofiili lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisilla todettuun.

## Markkinoille tulon jälkeen raportoidut ja kirjallisuudesta saadut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon)

Seuraavat haittavaikutukset on ilmoitettu Zofranin markkinoille tulon jälkeisessä käytössä spontaaneina haittavaikutusraporteina tai kirjallisuusraporteina. Koska nämä tapaukset on ilmoitettu vapaaehtoisesti tuntemattoman suuruudesta otannasta, yleisyyttä ei ole mahdollista arvioida luotettavasti ja tästä johtuen yleisyysluokitus on 'tuntematon'. Haittavaikutukset on listattu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti.

## Sydän

Sydänlihaskemia (esiintymistiheys tuntematon) (ks. kohta 4.4).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Ondansetronin yliannostuksesta on vain rajoitetusti kokemuksia. Yleisimmin raportoidut oireet olivat samanlaisia kuin ne, joita on raportoitu suositeltuja annoksia saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Ilmenemismuotoina on raportoitu mm. näköhäiriöitä, vaikeaa ummetusta, hypotensiota ja vasovagaalisia episodeja, joihin on liittynyt ohimenevä toisen asteen eteis-kammiokatkos.

Ondansetroni pidentää QT-aikaa annosriippuvaisesti. EKG-seurantaa suositellaan yliannostustapauksissa.

### *Pediatriset potilaat*

12 kk:n - 2 vuoden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla on raportoitu tahattoman, suun kautta otetun ondansetronin yliannostuksen jälkeen (arvioitu annos yli 4 mg/kg) pediatrisia potilastapauksia, joissa oirekuva vastaa serotoniinioireyhtymää.

### Hoito

Ondansetronille ei ole erityistä vastalääkettä. Sen vuoksi tapauksissa, joissa epäillään ondansetronin yliannostusta, potilaille tulisi antaa sopivaa oireenmukaista tukihoitoa.

Jatkohoito sovitetaan kliinisen tilan mukaan tai Myrkytystietokeskuksen antamien ohjeiden mukaan.

Oksetusjuuren käyttöä ondansetronin yliannostuksen hoidossa ei suositella, koska sille tuskin saadaan vastetta ondansetronin oman antiemeettisen vaikutuksen johdosta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: serotoniiniantagonistit, ATC-koodi: A04AA01

#### Vaikutusmekanismi

Ondansetroni on voimakas ja selektiivinen 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonisti. Sen tarkka pahoinvointia ja oksentelua hillitsevä vaikutustapa ei ole tiedossa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Kasvainten hoitoon käytetyt kemoterapia-aineet ja sädehoito voivat aiheuttaa 5-hydroksitryptamiinin vapautumista ohutsuolessa, mikä käynnistää oksennusrefleksin aktivoimalla vaguksen afferentteja hermosäikeitä 5-HT<sub>3</sub>-reseptorin välityksellä. Ondansetroni estää tämän refleksin käynnistymisen.

Vaguksen afferenttien hermosyiden aktivoituminen saattaa myös saada aikaan 5-hydroksitryptamiinin vapautumista *area postrema*, joka sijaitsee neljännen aivokammion pohjalla. Tämä voi myös aiheuttaa oksentamista sentraalisen mekanismin välityksellä. Näin ollen ondansetronin vaikutus sytotoksisen kemoterapian ja sädehoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa todennäköisesti perustuu 5-HT<sub>3</sub>-reseptoriantagonismille sekä perifeerisen että keskushermoston neuroneissa. Vaikutusmekanismit postoperatiivisessa pahoinvoinnissa ja oksentelussa eivät ole tiedossa, mutta yhteisiä neurofarmakologisia ratoja sytotoksisen kemoterapian indusoiman pahoinvoinnin ja oksentelun kanssa todennäköisesti on.

Ondansetroni ei muuta plasman prolaktiinipitoisuuksia.

#### *QT-ajan pidentyminen*

Ondansetronin vaikutusta QTc-ajan pidentymiseen arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja positiivisesti kontrolloidussa (moksifloksasiini) vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 58 terveellä aikuisella miehellä ja naisella. Ondansetronia annettiin 8 mg ja 32 mg 15 minuutin kuluessa infusiona laskimoon. Suurimmalla tutkitulla 32 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen lähtötasokorjauksen jälkeen oli 19,6 (21,5) millisekuntia. Pienimmällä tutkitulla 8 mg:n annoksella korkein keskimääräinen (90 % luottamusvälin ylin raja) QTcF-arvon ero lumelääkkeeseen oli 5,8 (7,8) millisekuntia lähtötasokorjauksen jälkeen. Tässä tutkimuksessa ei todettu yli 480 millisekunnin QTc-aikoja, eikä yli 60 millisekunnin QTc-ajan pitenemisiä. PR:n tai QRS:n kestossa ei havaittu merkittäviä muutoksia

#### Kliininen teho ja turvallisuus

##### *Pediatriset potilaat*

##### *Solunsalpaajahoidon aiheuttama pahoinvointi ja oksentelu*

Ondansetronin tehoa syövän kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun hoidossa arvioitiin randomoidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa 415 potilaalla iältään 1–18 vuotta (S3AB3006). Kemoterapiapäivinä potilaat saivat joko ondansetronia 5 mg/m<sup>2</sup> i.v. + 8–12 tunnin kuluttua 4 mg p.o. tai ondansetronia 0,45 mg/kg i.v. + 8–12 tunnin kuluttua plaseboa p.o. Oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä 49 %:lla potilaista annostuksella 5 mg/m<sup>2</sup> i.v + ondansetroni 4 mg p.o. ja 41 %:lla annostuksella 0,45 mg/kg i.v. + plasebo p.o. Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 3 päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.



Randomoidussa plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa (S3AB4003) 438 potilaalla iältään 1–17 vuotta oksentelu saatiin kokonaan kuriin pahimpana kemoterapiapäivänä

- 73 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin laskimoon annoksella 5 mg/m<sup>2</sup> yhdessä 2–4 mg p.o. deksametasonin kanssa.
- 71 %:lla potilaista, kun ondansetronia annettiin siirappina annoksella 8 mg + 2–4 mg p.o. deksametasonia kemoterapiapäivinä.

Kemoterapian jälkeen molemmat ryhmät saivat 4 mg ondansetronisiirappia kahdesti päivässä 2 päivän ajan. Hoitoryhmien välillä ei ollut eroa hättätapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa eikä luonteessa.

Ondansetronin tehoa tutkittiin 75 lapsella iältään 6–48 kuukautta avoimessa, ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa (S3A40320). Kaikki lapset saivat kolme 0,15 mg/kg:n annosta ondansetronia laskimoon, annettuna 30 min ennen solunsalpaajahoidon aloitusta ja sen jälkeen 4:n ja 8 tunnin kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Oksentelu saatiin kokonaan kuriin 56 %:lla potilaista.

Toisessa avoimessa ei-vertailevassa, yhden hoitomuodon tutkimuksessa (S3A239) tutkittiin laskimoon annetun 0,15 mg/kg:n ondansetroniannoksen ja sen jälkeen suun kautta annetun kahden ondansetroniannoksen (4 mg < 12-vuotiaille lapsille ja 8 mg ≥ 12-vuotiaille lapsille) tehoa (lapsia kaikkiaan 28). Oksentelu saatiin kokonaan kuriin 42 %:lla potilaista.

#### *Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy*

Ondansetronin kerta-annoksen tehoa postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisyssä tutkittiin randomoidussa, plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa 670 lapsella iältään 1–24 kuukautta (hedelmöityksen jälkeinen ikä ≥ 44 viikkoa, paino ≥ 3 kg). Tutkimukseen otetuille potilaille oli tarkoitus tehdä elektiivinen kirurginen toimenpide yleisanestesiassa ja heillä oli ASA-status ≤ III. Ondansetronin kerta-annos 0,1 mg/kg annettiin 5 minuutin kuluessa anestesian induktiosta. Se osa potilaista, jolle tuli ainakin yksi pahoinvointikohtaus 24 tunnin seuranta-ajan kuluessa, oli suurempi plaseboa saaneilla potilailla verrattuna ondansetronia saaneisiin potilaisiin (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Neljä plasebokontrolloitua, kaksoissokkotutkimusta on tehty 1 469 mies- ja naispuolisella potilaalla (2–12 vuotta), joille tehtiin toimenpide yleisanestesiassa. Potilaat randomoitiin joko ondansetronin i.v. kerta-annokselle (0,1 mg/kg 40 kg tai sitä vähemmän painaville lapsipotilaille, 4 mg yli 40 kg painaville lapsipotilaille; potilaiden lukumäärä = 735) tai plasebolle (potilaiden lukumäärä = 734). Tutkimuslääke annettiin vähintään 30 sekunnin kuluessa, välittömästi ennen anestesian induktiota tai heti sen jälkeen. Ondansetroni oli merkitsevästi tehokkaampi kuin plasebo ehkäisemään pahoinvointia ja oksentelua. Näiden tutkimusten tulokset esitetään taulukossa 3.

Taulukko 3. Postoperatiivisen pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisy ja hoito lapsipotilailla – hoitovaste 24 tunnin aikana

Tutkimus	Päätepiste	Ondansetroni %	Plasebo %	p-arvo
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	ei pahoinvointia	64	51	0,004
S3GT11	ei oksentelua	60	47	0,004

CR = ei pahoinvointikohtauksia, ei varalääkkeen tarvetta eikä tutkimuksesta vetäytymistä

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Suun kautta annettuna ondansetronin huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan noin 1,5 tunnissa. Keskimääräinen biologinen hyötyosuus terveillä miespuolisilla koehenkilöillä on noin 55–60 % 8 mg:n tabletin kerta-annoksen jälkeen. Ondansetronin eliminoituminen on samanlainen sekä suun kautta että laskimonsisäisesti tapahtuneen annon jälkeen ja eliminaation puoliintumisaika on noin 3 tuntia, joskin tämä saattaa iäkkäillä henkilöillä pitkittyä noin 5 tuntiin.

Lääke metaboloituu huomattavassa määrin ja metaboliitit erittyvät ulosteisiin ja virtsaan. Sitoutuminen plasman proteiineihin on 70–76 %. CYP2D6-entsyymien (debrisoikiinipolymorfismi) puuttuminen ei vaikuta ondansetronin farmakokinetiikkaan. Ondansetronin farmakokinetiikka ei muutu käytettäessä toistuvia annoksia.

### Erityispotilasryhmät

#### *Sukupuoli*

Sukupuolten välisiä eroja on todettu ondansetronin farmakokinetiikassa. Suun kautta annettuna ondansetroni imeytyy nopeammin ja suuremmissa määrin naisilla. Naisilla kokonaispuhdistuma ja jakautumistilavuus ovat pienemmät.

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

Potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma > 15 ml/min), sekä systeeminen puhdistuma että jakautumistilavuus ovat pienentyneet i.v.-annon jälkeen. Tästä on seurauksena lievä eliminaation puoliintumisajan kasvu (5,4 h), mikä ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävä.

Vakavasta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä säännöllistä hemodialyysia vaativilla potilailla tehty tutkimus osoitti ondansetronin farmakokinetiikan olevan olennaisesti muuttumaton i.v.-annon jälkeen.

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

Potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt, ondansetronin systeeminen puhdistuma on huomattavasti pienentynyt ja eliminaation puoliintumisajat pidentyneet (15–32 h).

#### *Pediatriset potilaat (1 kk–17 v)*

Lapsipotilailla iältään 1–4 kuukautta (n = 19), joille tehtiin kirurginen toimenpide, puhdistuma suhteutettuna kehon painoon oli noin 30 % hitaampi kuin 5–24 kuukauden ikäisillä lapsilla (n = 22), mutta verrattavissa 3–12-vuotiaisiin potilaisiin. Puoliintumisaika ikäryhmässä 1–4 kk oli keskimäärin 6,7 tuntia verrattuna 2,9 tuntiin ikäryhmissä 5–24 kk ja 3–12 vuotta. Farmakokineettisten parametrien erot ikäryhmässä 1–4 kk voidaan osittain selittää vastasyntyneiden ja pikkulasten suuremmalla kehon prosentuaalisella vesimäärällä ja ondansetronin tapaisen vesiliukoisen lääkkeen suuremmalla jakautumistilavuudella.

Tutkimuksessa, jossa oli 3–12-vuotiaita yleisanestesiassa leikattuja potilaita, ondansetronin puhdistuman ja jakautumistilavuuden absoluuttiset arvot olivat pienemmät verrattuna aikuisten arvoihin. Molemmat parametrit kasvoivat lineaarisesti painon myötä ja 12 vuoden ikään mennessä lähestyivät nuorten aikuisten arvoja. Kun puhdistuma ja jakautumistilavuus suhteutettiin kehon painoon, näiden parametrien arvot olivat samanlaiset eri ikäryhmissä. Painon mukainen annostus korvaa iästä johtuvat muutokset ja normalisoi systeemisen altistuksen lapsipotilailla.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi tehtiin 428 henkilöllä (syöpäpotilaita, kirurgisia potilaita ja terveitä vapaaehtoisia, jotka olivat iältään 1 kuukaudesta 44 vuoteen) ondansetronin laskimonsisäisen annon jälkeen. Analyysin perusteella ondansetronin systeeminen altistus (AUC) oraalisen ja laskimonsisäisen annon jälkeen lapsilla ja nuorilla oli verrattavissa aikuisten altistukseen, paitsi 1–4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. Jakautumistilavuus oli suhteessa ikään, ja se oli pienempi aikuisilla kuin vauvoilla ja lapsilla. Puhdistuma oli suhteessa painoon, mutta ei ikään, paitsi 1–4 kuukauden ikäisillä vauvoilla. On vaikea tehdä johtopäätöksiä, onko kyseessä puhdistuman lisääntyminen suhteessa ikään 1–4 kuukautisilla vauvoilla vai onko kyseessä ryhmän sisäinen vaihtelu tämän ikäryhmän tutkimushenkilöiden pienestä määrästä johtuen. Koska alle 6 kuukauden ikäiset potilaat saavat vain kerta-annoksen leikkauksen jälkeisen pahoinvoinnin ja oksentelun estoon, alentuneella puhdistumalla ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

#### *Iäkkäät potilaat*

Varhaiset vaiheen 1 tutkimukset terveillä iäkkäillä henkilöillä osoittivat, että iän myötä ondansetronin puhdistuma pienenee hieman ja puoliintumisaika pitenee. Vaihtelu tutkimushenkilöiden välillä oli kuitenkin suurta, jolloin nuorten (< 65-vuotiaat) ja iäkkäiden (≥ 65-vuotiaat) henkilöiden farmakokineettisten parametrien arvot olivat merkittävin osin samaa luokkaa. Kliinisissä tutkimuksissa,

jotka koskivat solunsalpaajahoidon aiheuttamaa pahoinvointia ja oksentelua, nuorten ja iäkkäiden syöpäpotilaiden hoidon turvallisuudessa tai tehossa ei kokonaisuudessaan todettu sellaisia eroja, joiden perusteella iäkkäille olisi suositeltava erilaista annostusta.

Plasman ondansetronipitoisuuteen ja altistus-vasteeseen perustuvan tuoreen mallinnuksen mukaan vaikutus QTcF-arvoon on ennustettavasti suurempi  $\geq 75$ -vuotiailla potilailla kuin nuorilla aikuisilla. Yli 65-vuotiaille ja yli 75-vuotiaille potilaille on annettu erityiset annostusohjeet koskien ondansetronin laskimonsisäistä annostelua.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kloonatuilla sydämen ionikanavilla tehty tutkimus on osoittanut, että ondansetroni voi vaikuttaa sydämen polarisaatioon salpaamalla HERG-kanavia. Varmuutta tämän löydöksen klinisestä merkityksestä ei ole.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosi, vedetön  
Mikrokiteinen selluloosa  
Esikäsitelty maissitärkkelys  
Magnesiumstearaatti  
Hypromelloosi  
Titaanidioksidi (E171)  
Rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

4 mg: 100 tablettia kaksoisfoliöläpipainopakkauksessa tai muovipullossa.  
8 mg: kaksoisfoliöläpipainopakkaus tai muovipullo; 5, 10 ja 30 tablettia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 Kööpenhamina S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

4 mg: 10793

8 mg: 10794

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.9.1992

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 7.3.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

03.02.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean kotisivuilta.

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zofran 4 mg filmdragerad tablett

Zofran 8 mg filmdragerad tablett

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En 4 mg filmdragerad tablett innehåller ondansetronhydrokloridihydrat motsvarande 4 mg ondansetron.

En 8 mg filmdragerad tablett innehåller ondansetronhydrokloridihydrat motsvarande 8 mg ondansetron.

Hjälpämne med känd effekt: laktos, vattenfri.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Tabletterna är gula, ovala, filmdragerade tabletter.

Zofran 4 mg tabletter har ingraveringen 'GX ET3'.

Zofran 8 mg tabletter har ingraveringen 'GX ET5'.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Vuxna

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller av strålbehandling.

Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar.

##### Barn

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi hos barn  $\geq$  6 månader.

Inga studier har utförts om användning av oralt administrerat Zofran som profylax av postoperativt illamående och kräkningar hos barn.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Andra beredningsformer av Zofran är injektionsvätska, suppositorium och Zofran Zydis frystorkad tablett. Mer detaljerad information finns i produktresuméerna för dessa produkter.

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

##### *Vuxna*

Den emetogena effekten inducerad av cancerbehandlingen varierar beroende på dos samt använda kemoterapikombinationer. Zofrans administreringsätt och dygnsdos, som varierar mellan 8 mg och 32 mg, väljs enligt den terapeutiska situationen.

Den rekommenderade dosen är 8 mg 1–2 timmar före antingen kemoterapi eller strålbehandling. Därefter tas 8 mg peroralt med 12 timmars mellanrum i högst 5 dygn.

Vid högemetogen kemoterapi kan en peroral engångsdos på upp till 24 mg ondansetron användas tillsammans med 12 mg peroralt dexametasonnatriumfosfat, 1 till 2 timmar före kemoterapin. Som initialbehandling rekommenderas rektal eller intravenös administrering av Zofran.

Efter de första 24 timmarna kan peroral eller rektal administrering av ondansetron fortsätta i upp till 5 dagar efter avslutad cytostatikabehandling. Rekommenderad peroral dos är 8 mg som tas 2 gånger dagligen.

#### *Pediatrika patienter (≥ 6 månader – 17 år)*

Dosen vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi kan beräknas baserat på kroppsytan (body surface area, BSA) 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 om användning av Zofran som profylax vid fördröjt eller långvarigt kemoterapiinducerat illamående och kräkning. Det saknas data från kontrollerade kliniska prövningar om användning av Zofran vid strålningsinducerat illamående och kräkningar hos barn.

Dosering baserad på kroppsytan:

Ondansetron 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 ≥ 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. 2 mg peroralt efter 12 timmar	2 mg peroralt var 12:e timme
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 4 mg peroralt efter 12 timmar	4 mg peroralt var 12:e timme

<sup>a</sup> Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

<sup>b</sup> 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).

Ondansetron 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 i.v. var 4:e timme	2 mg peroralt var 12:e timme
$>$ 10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg i.v. var 4:e timme	4 mg peroralt var 12:e timme

<sup>a</sup> Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.

<sup>b</sup> Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

### *Äldre*

Effekt och tolerabilitet hos patienter över 65 år är liknande som hos yngre vuxna, så det finns inget behov av att justera dosen eller doseringsintervallet vid oral användning för äldre patienter.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen justering av dosering eller administreringsätt är nödvändig.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Clearance för ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion. Den totala dygnsdosen ska inte överskrida 8 mg hos dessa patienter och därför rekommenderas intravenös eller oral administrering.

### *Patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisokin (långsam CYP2D6-enzymaktivitet)*

Elimineringshalveringstiden för ondansetron förändras inte hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen kommer upprepad dosering till dessa patienter inte att ge en läkemedelsexponering som skiljer sig från den övriga populationen. Ingen justering av dosering är därför nödvändig.

### Postoperativt illamående och kräkningar

#### *Vuxna*

För prevention av postoperativt illamående och kräkningar kan Zofran administreras 4–8 mg peroralt en timme före anestesi.

För behandling av befintligt postoperativt illamående och kräkningar rekommenderas administrering av Zofran som en intravenös injektion.

#### *Pediatrika patienter ( $\geq$ 1 månad – 17 år)*

Inga studier har utförts om användning av peroralt ondansetron som profylax eller behandling av postoperativt illamående och kräkningar. I detta fall rekommenderas långsam intravenös injektion (under minst 30 sekunder).

Det saknas data om användning av ondansetron vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn under 2 år.

#### *Äldre*

Erfarenheten av Zofran som profylax eller vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar för äldre patienter är begränsad. Vid kemoterapi tolereras emellertid ondansetron väl av patienter över 65 års ålder.

### *Patienter med nedsatt njurfunktion*

Ingen justering av dosering eller administreringsätt är nödvändig.

### *Patienter med nedsatt leverfunktion*

Clearance för ondansetron reduceras signifikant och halveringstiden i serum förlängs signifikant hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion. Den totala dygnsdosen ska inte överskrida 8 mg hos dessa patienter och därför rekommenderas intravenös eller oral administrering.

*Patienter med nedsatt metabolism av spartein/debrisokin (långsam CYP2D6-enzymaktivitet)*  
Elimineringshalveringstiden för ondansetron förändras inte hos patienter som klassificeras som långsamma metaboliserare av spartein och debrisokin. Följaktligen kommer upprepad dosering till dessa patienter inte att ge en läkemedelsexponering som skiljer sig från den övriga populationen. Ingen justering av doseringen är därför nödvändig.

### 4.3 Kontraindikationer

Rapporter om kraftig hypotension och medvetslöshet har förekommit när ondansetron administrerats tillsammans med apomorfinhydroklorid. Därför är samtidig användning av apomorfin kontraindicerad.

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT<sub>3</sub>-antagonister. Biverkningar i andningsvägarna ska behandlas symtomatiskt och läkare bör särskilt uppmärksamma detta som ett förstadium till överkänslighetsreaktioner.

Ondansetron orsakar en dosberoende förlängning av QT-intervallet (se avsnitt 5.1). Dessutom har det, efter godkännandet rapporterats om fall av torsades de pointes hos patienter som använt ondansetron. Användning av ondansetron ska undvikas hos patienter med medfött långt QT-syndrom. Ondansetron bör ges med försiktighet till patienter som har eller kan utveckla förlängning av QTc-tiden, inklusive patienter med elektrolytrubbningar, 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. Försiktighet bör därför iaktas under och efter administrering av ondansetron.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan ondansetron administreras.

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

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

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

#### *Pediatrika patienter*

Pediatrika patienter som får ondansetron samtidigt med hepatotoxisk kemoterapi ska övervakas noggrant för nedsatt leverfunktion.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.



## 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 interaktioner när ondansetron ges samtidigt med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, tiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseras av ett flertal hepatiska cytokrom P450-enzym: 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 ondansetron och läkemedel som förlänger QT-intervallet och/eller orsakar elektrolytrubbningar. Samtidig användning av ondansetron med kardiotoxiska läkemedel (t.ex. antracykliner) kan öka risken för arytmier (se avsnitt 4.4).

### *Apomorfin*

Baserat på rapporter om allvarlig hypotension och medvetandeförlust då ondansetron gavs med apomorfinhydroklorid är samtidig användning med apomorfin kontraindicerad.

### *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 ondansetron 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 av tramadol.

Inga interaktionsstudier om ondansetron och läkemedel som använts under anestesi har genomförts.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### *Fertila kvinnor*

Fertila kvinnor bör överväga att använda preventivmedel.

### Graviditet

Baserat på data från epidemiologiska studier misstänks ondansetron orsaka orofaciala missbildningar 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 ondansetronbehandlade kvinnor; standardiserad 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 reproduktionstoxikologiska effekter.

Ondansetron får inte användas under graviditetens första trimester.

### Amning

Det är okänt om Zofran utsöndras i bröstmjolk. Det finns inga data om effekterna av Zofran 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.

#### 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 dessa aktiviteter kan förutsägas utifrån de farmakologiska egenskaperna för ondansetron.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningarna är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ). Frekvenserna mycket vanliga, vanliga och mindre vanliga grundar sig vanligen på biverkningar i kliniska prövningar. Frekvenserna från placebogrupper har beaktats. Frekvenserna sällsynta och mycket sällsynta grundar sig vanligen på spontan rapportering av biverkningar efter godkännande.

Följande frekvenser är en uppskattning vid användning av rekommenderade doser av ondansetron.

##### Immunsystemet

Sällsynta: omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga, inkluderande anafylaxi.

##### Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: huvudvärk.

Mindre vanliga: krampanfall, rörelsestörningar (inklusive extrapyramidala effekter såsom dystoni, okulogyr kris och dyskinesi).<sup>1</sup>

Sällsynta: yrsel närmast vid snabb intravenös administrering.

##### Ögon

Sällsynta: övergående visuella förändringar (t.ex. dimsyn) huvudsakligen vid intravenös administrering.

Mycket sällsynta: övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös administrering.<sup>2</sup>

##### Hjärtat

Mindre vanliga: hjärtarytmier, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning, bradykardi.

Sällsynta: QTc-förlängning (inklusive torsades de pointes).

##### Blodkärl

Vanliga: värmekänsla eller upplevelse av flush.

Mindre vanliga: hypotension.

##### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga: hicka.

##### Magtarmkanalen

Vanliga: förstoppning.

##### Lever och gallvägar

Mindre vanliga: asymtomatiska förhöjda leverfunktionsvärden.<sup>3</sup>

##### Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta: akuta toxiska hudutslag, inklusive toxisk epidermal nekrolys.

<sup>1</sup> Utan tecken på bestående kliniska symtom.

<sup>2</sup> Oftast var blindheten övergående inom 20 minuter. De flesta patienter hade fått kemoterapeutiska medel innehållande cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.

<sup>3</sup> Detta var vanligt hos patienter som fick kemoterapi med cisplatin.

#### *Pediatrika patienter*

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

#### Biverkningar som rapporterats efter marknadsföring och som erhållits från litteraturen (ingen känd frekvens)

Följande biverkningar har rapporterats som spontana biverkningsrapporter eller litteraturreporter vid användning av Zofran efter marknadsföringen. Eftersom dessa fall har rapporterats frivilligt av ett urval av okänd omfattning är det inte möjligt att uppskatta frekvensen på ett tillförlitligt sätt och därför är frekvensklassificeringen ”ingen känd frekvens”. Biverkningarna är listade enligt MedDRAs organsystemklassificering.

#### Hjärtat

Myokardis kemi (ingen känd frekvens) (se avsnitt 4.4).

#### 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

#### Symtom

Det finns endast begränsad erfarenhet om överdosering med ondansetron. I de flesta fall var symtomen liknande de som redan rapporterats hos patienter som fått rekommenderad dos (se avsnitt 4.8). Tecken på överdosering som rapporterats är bl.a. visuella förändringar, svår förstoppning, hypotension och vasovagal episod med övergående AV-block II. Symtomen var övergående i alla dessa fall.

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

#### *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.

#### Behandling

Det finns ingen specifik antidot mot ondansetron. Därför ska adekvat symptomatisk och stödjande behandling ges vid alla fall av misstänkt överdosering.

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

Användning av kräkrot för att behandla överdosering med ondansetron rekommenderas ej, eftersom

ondansetrons antiemetiska effekt gör att sannolikheten att patienten svarar på behandlingen är liten.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: serotonin (5HT<sub>3</sub>)-receptorantagonister, ATC-kod: A04AA01

#### Verkningsmekanism

Ondansetron är en potent och selektiv 5-HT<sub>3</sub>-antagonist. Den exakta verkningsmekanismen för kontroll av illamående och kräkningar är inte känd.

#### Farmakodynamisk effekt

Kemoterapeutika och strålbehandling kan inducera frisättning av 5HT i tunntarmen och initiera kräkreflex genom aktivering av vagala, afferenta nerver via 5HT<sub>3</sub>-receptorerna. Ondansetron blockerar initieringen av denna reflex.

Aktivering av vagala, afferenta nerver kan också orsaka en frisättning av 5HT i *area postrema*, belägen på botten av den fjärde hjärnventrikeln, och detta kan också medverka till att framkalla kräkning genom en central mekanism. Härmed kan effekten av ondansetron vid kontroll av illamående och kräkningar till följd av cytotoxisk kemoterapi och strålbehandling sannolikt förklaras av 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonism i neuroner belägna i såväl det perifera som det centrala nervsystemet. Verkningsmekanismerna vid behandling av postoperativt illamående och kräkningar är inte kända, men de har troligtvis gemensamma neurofarmakologiska banor som vid cytotoxiskt inducerat illamående och kräkningar.

Ondansetron förändrar inte koncentrationerna av prolaktin i plasma.

#### QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossover-studie med aktiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska vuxna män och kvinnor. I studien administrerades ondansetron i doser på 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 QTc-tider större än 480 millisekunder och ingen QTc-förlängning var större än 60 millisekunder. Inga signifikanta förändringar sågs i uppmätt PR- eller QRS- intervall.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Pediatrika patienter

##### *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. 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). Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i 3 dagar. Det var ingen skillnad i den totala 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 sirap i en dos på 8 mg + 2–4 mg peroralt dexametason de dagar kemoterapi erhöles.

Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron sirap två gånger dagligen i två dagar. Det var ingen skillnad i den totala 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 ≥ 12 år (totalt antal barn, n = 28). Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 42 % av patienterna.

#### *Profylax av 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 ≥ 44 veckor, vikt ≥ 3 kg). Inkluderade patienter var planerade att genomgå elektiv kirurgi med generell anestesi och hade ASA-status ≤ 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 illamående under utvärderingsperioden på 24 timmar var större hos patienter som stod på placebo jämfört med patienter 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 anestesiinduktion. 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	≤ 0,001
S3GT09	Fullständig respons	61	35	≤ 0,001
S3A381	Fullständig respons	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Inget illamående	64	51	0,004
S3GT11	Inga kräkningar	60	47	0,004

Fullständig respons = inga episoder av illamående, inget behov av reservmedicinering och ingen som lämnade studien

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter oral tillförelse uppnås maximal plasmakoncentration av ondansetron efter ca 1,5 timme. Efter administrering av en 8 mg tablett som engångsdos var medelvärdet av biotillgänglighet hos friska

frivilliga män ca 55–60 %. Elimineringen av ondansetron är likartad både efter oral och intravenös administrering, med en elimineringshalveringstid på cirka 3 timmar, även om detta kan förlängas till cirka 5 timmar hos äldre personer.

Läkemedlet metaboliseras i betydande grad och metaboliterna utsöndras i avföring och urin. Plasmaproteinbindningen är 70–76 %. Avsaknad av enzymet CYP2D6 (debrisokin-polymorfism) påverkar inte farmakokinetiken för ondansetron. De farmakokinetiska egenskaperna hos ondansetron är oförändrade vid upprepad dosering.

### Speciella patientgrupper

#### *Könsspecifika skillnader*

Könsspecifika skillnader i dispositionen av ondansetron har observerats. Kvinnor har en högre absorptions hastighet och -grad efter en peroral dos samt reducerat systemiskt clearance och distributionsvolym.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 15 ml/min) minskar både systemisk clearance och distributionsvolym efter intravenös administrering av ondansetron, vilket resulterar i en liten men kliniskt insignifikant ökning av elimineringshalveringstiden (5,4 timmar). En studie på patienter med svårt nedsatt njurfunktion vilka behövde regelbunden hemodialys visade att farmakokinetiken av ondansetron i stort sett var oförändrad efter intravenös administrering.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion har markant reducerad systemisk clearance av ondansetron och elimineringshalveringstiderna förlängs (15–32 h).

#### *Pediatrika patienter (från 1 månad till 17 år)*

Pediatrika patienter i åldern 1–4 månader (n = 19) som opererades uppvisade clearance i förhållande till kroppsvikt som var ca 30 % långsammare än hos patienter i åldern 5–24 månader (n = 22) men jämförbar med patienter i åldern 3–12 år. Halveringstiden i gruppen 1–4 månader var i genomsnitt 6,7 timmar jämfört med 2,9 timmar för patienter i åldersgruppen 5–24 månader och 3–12 år. Skillnaderna i de farmakokinetiska parametrarna hos åldersgruppen 1–4 månader kan delvis förklaras av den högre procenten av total kroppsvätska hos nyfödda och spädbarn samt en högre distributionsvolym för vattenlösliga läkemedel såsom ondansetron.

I en studie på barn i åldern 3–12 år som genomgick kirurgi med generell anestesi minskade de absoluta värdena för både clearance och distributionsvolym för ondansetron i jämförelse med de värden som vuxna patienter uppvisade. Båda parametrarna växte lineärt med vikten och vid 12 års ålder närmade sig värdena de värden som unga vuxna uppvisade. När värdena för clearance och distributionsvolym ställdes i relation till kroppsvikt, var värdena för dessa parametrar lika mellan de olika åldersgrupperna. Användningen av viktbaserad dosering kompenserar för åldersrelaterade förändringar och normaliserar den systemiska exponeringen hos barn.

Farmakokinetiska populationsanalyser utfördes på 428 personer (cancerpatienter, kirurgiska patienter och friska frivilliga) i åldern 1 månad till 44 år efter intravenös administrering av ondansetron. Baserat på denna analys var den systemiska exponeringen (AUC) för ondansetron efter oral eller i.v. dosering på barn och ungdomar jämförbar med vuxnas med undantag av spädbarn i åldern 1–4 månader. Distributionsvolymen var relaterad till åldern och var lägre hos vuxna än hos spädbarn och barn. Clearance var relaterad till vikt men inte till ålder med undantag av spädbarn i åldern 1–4 månader. Det är svårt att avgöra om det fanns en ytterligare minskning av clearance relaterad till åldern hos spädbarn 1–4 månader eller endast en variation inom gruppen till följd av det låga antalet deltagare i denna åldersgrupp. Eftersom patienter under 6 månaders ålder endast får en engångsdos vid postoperativt illamående och kräkningar är minskat clearance med största sannolikhet inte kliniskt relevant.

#### *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). Inga generella skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan yngre och äldre cancerpatienter som deltog i kliniska prövningar avseende illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi som skulle stödja en annan doseringsrekommendation för äldre patienter.

Baserat på nyare data gällande ondansetronkoncentrationer i plasma och exponerings-responsmodellering förväntas en större effekt på QTcF hos patienter ≥ 75 år jämfört med yngre vuxna. Specifik doseringsinformation om intravenös administrering av ondansetron har getts till patienter över 65 år och över 75 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

En studie på klonade jonkanaler från hjärta visade att ondansetron potentiellt kan påverka hjärtats repolarisering genom blockad av HERG-kanaler. Den kliniska betydelsen av detta fynd är oklar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Laktos, vattenfri  
Mikrokristallin cellulosa  
Förbehandlad majsstärkelse  
Magnesiumstearat  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C).

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

4 mg: 100 tabletter i en dubbelfolieblisterförpackning eller plastflaska.  
8 mg: dubbelfolieblisterförpackning eller plastflaska; 5, 10 och 30 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

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

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

4 mg: 10793

8 mg: 10794

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

Datum för det första godkännandet: 30.9.1992

Datum för den senaste förnyelsen: 7.3.2007

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

03.02.2023

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Fimeas webbplats.