

## PRODUKTRESUMÉ

for

### Zofran Konserveret, injektionsvæske, opløsning

**0. D.SP.NR.**  
8318

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
Zofran Konserveret

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Ondansetron 2 mg/ml som ondansetronhydrochloriddihydrat.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:  
Natrium, methylparahydroxybenzoat (E218), propylparahydroxybenzoat (E216).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Injektionsvæske, opløsning.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne:

Kvalme og opkastninger forårsaget af kemoterapi eller strålebehandling.  
Behandling af postoperativ kvalme og opkastning samt profylakse mod postoperativ kvalme og opkastning hos risikopatienter, f.eks. patienter, der ved tidligere anæstesi har haft udtalt postoperativ kvalme og opkastning.

Pædiatrisk population:

Zofran er indiceret til behandling af kvalme og opkastninger forårsaget af kemoterapi (chemotherapy induced nausea and vomiting - CINV) hos børn fra 6 måneder.  
Zofran er indiceret til forebyggelse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning (post-operative nausea and vomiting - PONV) hos børn fra 1 måned.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Ondansetron findes til administration oralt, parenteralt og rektalt, således at dosering og administrationsvej kan tilpasses patienten.

## Dosering

### **Kvalme og opkastninger forårsaget af kemo- og stråleterapi (CINV og RINV):**

#### *CINV og RINV - Voksne*

Den anbefalede intravenøse- eller intramuskulære dosis af ondansetron er 8 mg administreret umiddelbart inden kemoterapi eller strålebehandling.

Ved højemetogen kemoterapi kan en initialdosis, ved infusion over 15 minutter, på maksimalt 16 mg ondansetron gives. Der må ikke gives enkelt i.v.-doser på mere end 16 mg på grund af øget risiko for dosisafhængig QT-forlængelse.

Effekten af ondansetron kan øges ved samtidig administration af 20 mg dexamethason i.v. umiddelbart inden kemoterapi.

I.v. enkeltdoser større end 8 mg, op til maksimalt 16 mg, skal fortyndes i 50-100 ml 0,9 % natriumchloridopløsning eller 5 % dextroseopløsning før administration. Infusionen skal ske over mindst 15 minutter. Ondansetrondoser på 8 mg eller mindre behøver ikke fortynding og kan administreres som en langsom i.v. eller i.m. injektion over mindst 30 sekunder.

Den initiale dosis af ondansetron kan efterfølges af 2 yderligere doser i.v. eller i.m. på 8 mg med et interval på minimum 4 timer, eller af en kontinuerlig infusion af 1 mg/time i op til 24 timer.

Efter 24 timer skiftes til oral eller rektal behandling for at forebygge forsinket eller forlænget kvalme og opkast.

#### *CINV - Pædiatrisk population (fra 6 måneder til 17 år)*

CINV-dosis kan beregnes ud fra enten kropsareal (body surface area (BSA)) eller vægt. Vægtbaseret dosering resulterer i en højere total daglig dosis sammenlignet med BSA-dosering.

Ondansetron injektionsvæske skal fortyndes i 5 % dextrose eller 0,9 % natriumchloridopløsning eller anden passende injektionsvæske og skal gives som i.v. infusion over mindst 15 minutter. I kliniske pædiatriske studier blev ondansetron fortyndet i 25 til 50 ml saltvand eller anden forligelig infusionsvæske og givet som infusion over mindst 15 minutter.

#### Dosering baseret på BSA

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kemoterapi som en enkelt i.v. dosis på 5 mg/m<sup>2</sup>. I.v. dosis må ikke overstige 8 mg. Oral dosering kan påbegyndes 12 timer senere og kan sættes i op til 5 dage (tabel 1). Den totale daglige dosis må ikke overstige voksendosis.

**Tabel 1. BSA-baseret dosering til CINV (pædiatrisk population fra 6 måneder til 17 år)**

| BSA                                           | Dag 1 <sub>(a,b)</sub>                                                                              | Dag 2 - 6 <sub>(b)</sub>                          |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| < 0,6 m <sup>2</sup>                          | 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus<br>2 mg oral opløsning efter<br>12 timer                              | 2 mg oral opløsning<br>hver 12. time              |
| ≥ 0,6 m <sup>2</sup> til ≤ 1,2 m <sup>2</sup> | 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus<br>4 mg oral opløsning eller tablet<br>efter 12 timer                 | 4 mg oral opløsning eller tablet<br>hver 12. time |
| > 1,2 m <sup>2</sup>                          | 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. eller 8 mg i.v.<br>plus 8 mg oral opløsning eller<br>tablet efter 12 timer | 8 mg oral opløsning eller tablet<br>hver 12. time |

- a. Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.  
b. Den totale daglige dosis må ikke overstige voksendosis.

#### Dosering baseret på vægt

Ondansetron skal administreres umiddelbart før kemoterapi som en enkelt i.v. dosis på 0,15 mg/kg. I.v. dosis må ikke overstige 8 mg. På dag 1 kan der gives yderligere to i.v. doser med 4 timers interval. Oral dosering kan påbegyndes 12 timer senere og kan forsættes i op til 5 dage (tabel 2). Den totale daglige dosis må ikke overstige voksendosis.

**Tabel 2. Vægt-baseret dosering til CINV (pædiatrisk population fra 6 måneder til 17 år)**

| Vægt    | Dag 1 <sub>(a,b)</sub>                            | Dag 2 - 6 <sub>(b)</sub>                          |
|---------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| ≤ 10 kg | Op til 3 doser af 0,15 mg/kg i.v.<br>hver 4. time | 2 mg oral opløsning<br>hver 12. time              |
| > 10 kg | Op til 3 doser af 0,15 mg/kg i.v.<br>hver 4. time | 4 mg oral opløsning eller<br>tablet hver 12. time |

- a. Den intravenøse dosis må ikke overstige 8 mg.  
b. Den totale daglige dosis må ikke overstige voksendosis.

#### CINV og RINV - Ældre

Til patienter på 65 år eller over skal alle i.v. doser fortyndes og gives som infusion over 15 minutter, gentagne doser skal administreres med interval på minimum 4 timer.

Til patienter mellem 65 og 74 år kan den initiale dosis af ondansetron på 8 eller 16 mg, givet som infusion over mindst 15 minutter, efterfølges af yderligere 2 doser ondansetron på 8 mg, givet som infusion over mindst 15 minutter, med et interval på minimum 4 timer.

Til patienter på 75 år eller over må den initiale i.v. dosis ondansetron ikke overskride 8 mg, givet som infusion over mindst 15 minutter. Den initiale dosis på 8 mg kan efterfølges af yderligere doser ondansetron på 8 mg, givet som infusion over mindst 15 minutter, med et interval på minimum 4 timer (se pkt. 5.2).

### **Postoperativ kvalme og opkastning (PONV):**

#### *Voksne*

Til forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning er den anbefalede dosis 4 mg som i.m. injektion eller langsom i.v. bolusinjektion ved anæstesiindledning.

Til behandling af postoperativ kvalme og opkastning er den anbefalede dosis 4 mg som i.m. injektion eller langsom i.v. bolusinjektion.

#### *Pædiatrisk population (fra 1 måned til 17 år)*

Til forebyggelse og behandling af PONV hos pædiatriske patienter, der i forbindelse med en operation skal under general anæstesi, kan der gives en enkelt dosis ondansetron på 0,1 mg/kg op til højst 4 mg enten før, ved eller efter anæstesiindledning som langsom i.v. bolusinjektion (mindst 30 sekunder). Dosis kan alternativt gives efter operationen.

#### *Ældre*

Der er begrænset erfaring med anvendelsen af ondansetron til profylakse og behandling af postoperativ kvalme og opkastning hos ældre. Ondansetron tåles imidlertid godt af patienter over 65 år, som får kemoterapi.

### **Særlige patientgrupper:**

#### Patienter med nedsat nyrefunktion:

Ændring af dosis, doseringshyppighed eller administrationsvej er ikke nødvendig.

#### Patienter med nedsat leverfunktion:

Hos personer med moderat eller alvorligt nedsat leverfunktion er ondansetron clearance signifikant reduceret og plasmahalveringstiden signifikant forlænget. Hos disse patienter må en total daglig dosis på 8 mg ikke overskrides.

#### Patienter med dårlig spartein/debrisoquin metabolisme:

Eliminationshalveringstiden for ondansetron er ikke forandret hos personer, der klassificeres som dårlige omsættere af spartein og debrisoquin. Som konsekvens heraf vil gentagne doser ikke give andre koncentrationer af lægemidlet hos disse patienter end hos den generelle population. Der kræves ingen ændringer af den daglige dosis eller doseringshyppighed.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Da der er set tilfælde af udtalt hypotension og bevidsthedstab, når ondansetron har været administreret samtidig med apomorphinhydrochlorid, er samtidig brug af apomorfin kontraindiceret (se pkt. 4.5).

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Overfølsomhedsreaktioner er blevet rapporteret hos patienter, der har vist overfølsomhed over for andre 5-HT<sub>3</sub>-receptorantagonister. Respiratoriske hændelser bør behandles symptomatisk,

og læger bør være særligt opmærksom på disse, da de kan være forløbere for overfølsomhedsreaktioner.

Ondansetron forlænger dosisafhængigt QT-intervallet (se pkt. 5.1). Der er desuden efter markedsføring set tilfælde af Torsade de Pointes hos patienter i behandling med ondansetron. Administration af ondansetron skal undgås hos patienter med medfødt langt QT syndrom. Ondansetron skal administreres med forsigtighed hos patienter, der har eller måske kan udvikle forlængelse af QTc, herunder patienter med elektrolytforstyrrelser, kongestiv hjerteinsufficiens, bradyarytmier eller patienter, der tager andre lægemidler, der kan medføre QT-forlængelse eller elektrolytforstyrrelser.

Hypokaliæmi og hypomagnesiæmi skal være korrigeret inden administration af ondansetron.

Efter markedsføring er der set tilfælde af serotonin syndrom (inklusiv forandret mental tilstand, autonom ustabilitet og neuromuskulære forstyrrelser) hos patienter ved samtidig anvendelse af ondansetron og andre serotonerge lægemidler (herunder selektive serotoninop- tagshæmmere (SSRI'er) og serotonin- og noradrenalingenoptagshæmmere (SNRI'er)). Hvis samtidig administration af ondansetron og andre serotonerge lægemidler er nødvendig, anbefales det at observere patienten.

Patienter med tegn på ileus, tarmobstruktion eller ophævede tarmlyde bør følges nøje, idet ondansetron øger tarmindeholdets transittid.

Hos patienter underkastet adenotonsillær operation kan profylakse af kvalme og opkastning med ondansetron maskere okkult blødning. Derfor bør disse patienter observeres nøje efter administration af ondansetron.

Ondansetron bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion.

#### *Pædiatrisk population:*

Pædiatriske patienter, som får ondansetron samtidig med kemoterapeutiske stoffer skal monitoreres tæt for eventuel leverpåvirkning.

#### CINV:

Når dosis udregnes på baggrund af vægten og der administreres 3 doser med 4 timers interval, vil den totale daglige dosis blive højere end hvis der administreres en enkelt dosis på 5 mg/m<sup>2</sup> efterfulgt af en oral dosis. Sammenligning af effekten for disse to forskellige doseringsregimer er ikke undersøgt i kliniske studier. Overkrydsningsstudier indikerer samme effekt for begge regimer (se pkt. 5.1).

Zofran indeholder 9 mg natrium pr. dosis. I tilfælde af natrium- eller saltfattig diæt, skal der tages hensyn hertil.

Zofran Konserveret injektionsvæske indeholder methylparahydroxybenzoat (E218) og propylparahydroxybenzoat (E216) og kan give allergiske reaktioner (kan optræde efter behandlingen).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ingen tegn på, at ondansetron inducerer eller inhiberer metabolismen af andre lægemidler, som administreres samtidigt. Specifikke studier har vist, at der ingen interaktion er,

når ondansetron administreres samtidig med alkohol, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lidokain, thiopental eller propofol.

Ondansetron metaboliseres af mange forskellige hepatiske cytokrom P450-enzym; CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Hæmning eller nedsat aktivitet af et enzym (f.eks. CYP2D6-geninsufficiens) kompenseres normalt af et af de andre enzymer, og der ses ingen eller kun begrænset signifikant ændring i clearance af ondansetron.

Administration af Zofran sammen med QT-forlængende lægemidler kan resultere i yderligere QT-forlængelse. Samtidig brug af ondansetron og kardiotoxiske stoffer, f.eks. antracyclin (såsom doxorubicin eller daunorubicin), monoklonale antistoffer (såsom trastuzumab), antibiotika (såsom erythromycin eller ketoconazol), antiarytmika (såsom amiodaron) og betablokkere (såsom atenolol eller timolol) kan øge risikoen for arytmier (se pkt. 4.4).

Forsigtighed bør udvises, når ondansetron administreres sammen med lægemidler, som kan give elektrolytforstyrrelser (se pkt.4.4).

Efter markedsføring er der set tilfælde af serotonin syndrom (inklusiv forandret mental tilstand, autonom ustabilitet og neuromuskulære forstyrrelser) hos patienter ved samtidig anvendelse af ondansetron og andre serotonerge lægemidler (herunder SSRI'er og SNRI'er).

#### Apomorfin:

Der er beskrevet alvorlige bivirkninger ved behandling med ondansetron og apomorfin samtidig. Bivirkninger som hypotension, synkope, bradykardi og kramper udviklede sig 18-34 minutter efter administration af apomorfin hos 3 raske frivillige, der havde været i behandling med ondansetron 8 mg daglig i 3 dage. Samtidig administration af apomorphinhydrochlorid og ondansetron er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

#### Phenytoin, carbamazepin og rifampicin:

Ved behandling af patienter med potente inducere af CYP3A4 (f.eks. phenytoin, carbamazepin og rifampicin), sås forøget oral clearance af ondansetron og nedsat koncentration af ondansetron i blodet.

#### Tramadol:

Mindre undersøgelser indikerer, at ondansetron kan reducere tramadols smertestillende virkning.

## **4.6 Graviditet og amning**

### Graviditet:

Baseret på humane data fra epidemiologiske studier formodes ondansetron at forårsage orofaciale misdannelser, hvis det administreres under graviditetens første trimester.

I et kohortestudie, der omfattede 1,8 millioner graviditeter, var anvendelse af ondansetron i første trimester forbundet med en øget risiko for læbe-ganespalte (3 yderligere tilfælde pr. 10.000 behandlede kvinder; justeret relativ risiko 1,24 (95 % KI 1,03-1,48)).

De tilgængelige epidemiologiske studier af hjertemisdannelser viser modstridende resultater.

Dyrestudier viser hverken direkte eller indirekte skadevirkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet.

Ondansetron bør ikke anvendes i graviditetens første trimester.

#### Amning:

Det vides ikke om Zofran overføres til modermælk. Der findes ingen data for effekten af Zofran på den ammede barn eller på mælkeproduktionen. Dog er det påvist, at ondansetron udskilles i mælken hos diegivende dyr (rotter). Se sektion 5.3. Det anbefales derfor, at mødre som får ondansetron, ikke ammer deres børn.

#### Graviditetstest

Graviditetsstatus bør bekræftes for kvinder i den fødedygtige alder inden behandling med Zofran påbegyndes.

#### Kontraception

Kvinder i den fødedygtige alder bør informeres om, at det er muligt at Zofran kan forårsage skade på fosteret under udviklingen. Det anbefales at seksuelt aktive kvinder i den fødedygtige alder bruger effektiv kontraception (metoder der resulterer i mindre end 1 % graviditetsrate) under behandling med Zofran og i to dage efter ophør af behandling med Zofran.

#### Fertile kvinder

Zofran har ingen effekt på fertiliteten.

Fertile kvinder bør overveje at bruge prævention.

### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ondansetron påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Der benyttes følgende hyppigheder: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ). Meget almindelige, almindelige og ikke almindelige bivirkninger blev generelt bestemt ud fra data fra kliniske studier. Der er taget højde for placeboeffekt. Sjældne og meget sjældne bivirkninger blev generelt bestemt ud fra spontane post-marketing data.

De følgende hyppigheder er estimeret ved de rekommanderede standard doser af ondansetron. Bivirkningsprofilen hos den pædiatriske population var sammenlignelig med profilen hos voksne.

|                                 |                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Immunsystemet</b><br>Sjælden | Akutte og i visse tilfælde alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaktisk shock.<br><br>Overfølsomhedsreaktioner over for andre selektive 5-HT <sub>3</sub> -receptorantagonister. |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nervesystemet</b><br>Meget almindelig<br><br>Ikke almindelig<br><br>Sjælden | Hovedpine.<br><br>Anfald, bevægeforstyrrelser (inklusiv ekstrapyramidale reaktioner, såsom dystoni, okulogyr krise og dyskinesi) <sup>(1)</sup> .<br><br>Muskelkramper<br><br>Svimmelhed især under hurtig i.v. administration. |
| <b>Øjne</b><br>Sjælden<br><br>Meget sjælden                                    | Forbigående synsforstyrrelser (f.eks. slørret syn), især under i.v. administration.<br><br>Forbigående blindhed, især under i.v. administration <sup>(2)</sup> . Hovedparten af tilfældene fortog sig inden for 20 minutter.    |
| <b>Hjerte</b><br>Ikke almindelig<br><br>Sjælden<br><br>Meget sjælden           | Arytmier, bryst smerter med eller uden ST-segment depression, bradykardi.<br><br>QTc forlængelse (inklusiv Torsade de Pointes)<br><br>Ventrikulær takykardi.                                                                    |
| <b>Vaskulære sygdomme</b><br>Almindelig<br><br>Ikke almindelig                 | Varmefølelse eller rødmen.<br><br>Hypotension.                                                                                                                                                                                  |
| <b>Luftveje, thorax og mediastinum</b><br>Ikke almindelig                      | Hikke.                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Mave-tarmkanalen</b><br>Almindelig                                          | Obstipation                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Lever og galdeveje</b><br>Ikke almindelig                                   | Asymptomatiske stigninger i leverfunktionsprøver <sup>(3)</sup> .                                                                                                                                                               |
| <b>Hud og subkutane væv</b><br>Meget sjælden                                   | Toksisk hududslæt, inklusive toksisk epidermal nekrolyse.                                                                                                                                                                       |
| <b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b><br>Almindelig   | Reaktion på injektionsstedet efter i.v. administration.<br>Brændende fornemmelse efter administration af suppositorium.                                                                                                         |

(1): Observeret uden evidens for persisterende kliniske sequelae.

(2): For størstedelen af de rapporterede sager forsvandt blindheden efter 20 minutter. De fleste patienter fik kemoterapi, herunder cisplatin. Nogle af tilfældene af blindhed blev rapporteret som kortikale af oprindelse.

(3): Disse bivirkninger blev i de fleste tilfælde observeret hos patienter, der modtog cisplatin.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer:

Der er begrænset erfaring med overdosering af ondansetron. I de fleste tilfælde har symptomerne været de samme som hos patienter, der fik den anbefalede dosering (se pkt. 4.8). Rapporterede manifestationer inkluderer synsforstyrrelser, alvorlig obstipation, hypotension og en vasovagal episode med forbigående 2. grads AV blok.

Ondansetron forlænger QT-intervallet dosisafhængigt. EKG monitorering anbefales i tilfælde af overdosering.

### Behandling:

Der findes ingen specifik antidot for ondansetron. Ved mistanke om overdosering, bør der derfor gives passende symptomatisk og støttende behandling.

Yderligere behandling skal gives som klinisk indiceret eller som anbefalet af Giftlinjen.

Behandling med ipecacuanha kan ikke anbefales, da respons sandsynligvis udebliver på grund af Zofrans antiemetiske effekt.

### Pædiatrisk population

Der er blevet rapporteret om pædiatriske tilfælde konsistente med serotonin syndrom efter utilsigtet oral overdosis af ondansetron (estimeret indtagelse overstigende 4 mg/kg) hos spædbørn og børn i alderen 12 måneder til 2 år.

## **4.10 Udlevering**

A

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.0 Terapeutisk klassifikation**

A 04 AA 01- Serotonin (5HT<sub>3</sub>) Antagonister

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

#### Virkningsmekanisme

Ondansetron er en potent og selektiv 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist. Den præcise virkningsmekanisme er ukendt.

Det antages, at kemoterapeutiske stoffer og stråleterapi forårsager frigivelse af 5HT i tyndtarmen og initierer en brækrefleks ved aktivering af afferente vagus-nerver via 5HT<sub>3</sub>-receptorer. Ondansetron blokerer initiering af denne refleks.

Aktivering af afferente vagus-nerver kan også forårsage frigivelse af 5HT i area postrema (bunden af 4. ventrikel i hjernen), hvilket kan fremme emesis gennem en central mekanisme. Effekten af ondansetron skyldes sandsynligvis antagonisme af 5HT<sub>3</sub>-receptorer på neuroner lokaliseret i såvel det perifere som det centrale nervesystem.

Virkningsmekanismen ved postoperativ kvalme og opkastning kendes ikke, men kan være den samme som ved cytotoxisk induceret kvalme og opkastning.

#### QT-forlængelse:

Ondansetrons påvirkning af QTc-intervallet blev evalueret i et dobbeltblindet, randomiseret, placebo- og positiv (moxifloxacin)-kontrolleret, crossover-studie med 58 raske voksne mænd og kvinder. Ondansetron doser på 8 mg og 32 mg blev givet som intravenøs infusion over 15 minutter. Ved den højeste testede dosis på 32 mg var den maksimale gennemsnitlige (øvre grænse af 90 % konfidensinterval) forskel i QTcF 19,6 (21,5) millisekunder fra placebo efter korrigering for baseline. For den lavere testede dosis på 8 mg var den maksimale gennemsnitlige forskel i QTcF 5,8 (7,8) millisekunder (øvre grænse af 90 % konfidensinterval) fra placebo efter korrigering for baseline. I studiet var der ingen QTcF-målinger, som var højere end 480 millisekunder og ingen QTcF-forlængelser større end 60 millisekunder. Der blev ikke set signifikante ændringer i de EKG-målte PR- eller QRS-intervaller.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eliminationshalveringstiden er ca. 3 timer, og fordelingsvolumen er hos voksne ca. 140 l. 4 mg givet i.v. som infusion over 5 minutter resulterer i en maksimal plasmakonzentration på ca. 65 ng/ml. 4 mg givet i.m. giver en maksimal koncentration på ca. 25 ng/ml inden for 10 minutter efter injektionen. I.m. og i.v. administration resulterer i samme systemiske eksposition. Ondansetron har en lav proteinbindingsgrad (70-76 %) og metaboliseres hovedsageligt i leveren. Mindre end 5 % af den absorberede dosis udskilles uomdannet i urinen. Ondansetrons farmakokinetik er uafhængig af enzymet CYP2D6 (debrisoquin). Farmakokinetikken er uændret ved gentagen dosering.

Tidlige fase I studier med frivillige raske ældre viste et mindre aldersrelateret fald i clearance og en forøgelse af halveringstiden for ondansetron. Stor variation mellem forsøgspersonerne resulterede dog i betydelige overlap i de farmakokinetiske parametre mellem yngre (< 65 år) og ældre (≥ 65 år) forsøgspersoner. I CINV kliniske studier blev der ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed og effekt mellem yngre og ældre cancer patienter, som kan understøtte en anderledes doseringsanbefaling til ældre.

Baseret på nylige ondansetron plasmakonzentrations- og eksponerings/response-modeller forudses en større indvirkning på QTcF for patienter på ≥ 75 år sammenlignet med yngre voksne. Der findes specifik doseringsinformation for intravenøs dosering til patienter, som er over 65 år og som er 75 år eller derover (se pkt. 4.2).

#### Pædiatrisk population (fra 1 måned)

Hos børn på 1-4 måneder (n=19), der blev opereret, var den vægtnormaliserede clearance ca. 30 % langsommere end hos børn på 5-24 måneder (n=22), men sammenlignelig med patienter på 3-12 år. Halveringstiden hos børn på 1-4 måneder var i gennemsnit 6,7 timer, mens den var 2,9 timer hos både børn på 5-24 måneder og på 3-12 år. Forskellene i de farmakokinetiske pa-

rametre kan til dels forklares ved en højere procentdel af total kropsvæske hos nyfødte og spædbørn (1-4 måneder), og dermed et større distributionsvolumen for vandopløselige stoffer som ondansetron.

Hos børn på 3-12 år, der blev opereret og fik generel anæstetika, var ondansetrons absolutte værdier for både clearance og fordelingsvolumen nedsat i forhold til hos voksne. Begge parametre steg lineært med vægten, og i 12-årsalderen var værdierne tæt på voksenværdier. Set i forhold til kropsvægten var værdierne for clearance og fordelingsvolumen de samme i alle aldersgrupperne. Brug af vægtbaseret dosering vil kompensere for aldersrelaterede svingninger, og den systemisk eksponering vil hermed normaliseres hos pædiatriske patienter.

Der er lavet populations-farmakokinetiske analyser efter i.v. administration af ondansetron til 428 personer (cancerpatienter, opererede patienter og raske frivillige) i alderen fra 1 måned til 44 år. Ud fra disse analyser konkluderes det, at den systemiske eksponering (AUC) af ondansetron efter oral eller i.v. administration til børn og unge var sammenlignelig med voksne, dog med undtagelse af spædbørn på 1-4 måneder. Distributionsvolumet var afhængig af alder og var lavere hos voksne end hos børn og unge. Clearance var afhængig af vægt, men ikke af alder, dog med undtagelse af spædbørn på 1-4 måneder. Det er ikke muligt at afgøre, hvorvidt der er en yderligere reduktion i clearance relateret til alder hos spædbørn på 1-4 måneder, eller om denne forårsages af en naturlig variabilitet som følge af det lave antal af personer, der er undersøgt i denne aldersgruppe. Reduktionen i clearance er dog ikke klinisk relevant, da patienter på mindre end 6 måneder kun vil få en enkelt dosis i forbindelse med PONV.

### **Særlige patientgrupper:**

#### Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance på 15-60 ml/min) reduceres både systemisk clearance og fordelingsvolumen ved i.v. administration af ondansetron, hvilket resulterer i en mindre, men klinisk ubetydelig, forlænget elimineringshalveringstid (5,4 timer).

Undersøgelse hos patienter med svært nedsat nyrefunktion har vist, at ondansetrons farmakokinetik stort set er uændret efter i.v. administration.

#### Patienter med nedsat leverfunktion

Hos patienter med svært nedsat leverfunktion er den systemiske clearance mærkbart nedsat, hvilket medfører en længere elimineringshalveringstid (15-32 timer) og næsten 100 % biotilgængelighed efter oral administration som følge af reduceret præ-systemisk metabolisme.

### **Kliniske studier**

#### **Kvalme og opkastninger forårsaget af kemoterapi (CINV) - Pædiatrisk population (fra 6 måneder):**

Virkningen af ondansetron til forebyggelse af kvalme og opkastning forårsaget af kemoterapi ved cancer er vurderet i et dobbeltblindet, randomiseret studie med 415 patienter i alderen 1-18 år (S3AB3006). På dagene, hvor der blev givet kemoterapi, fik patienterne enten 5 mg/m<sup>2</sup> ondansetron i.v. og 4 mg ondansetron oralt 8-12 timer efter behandlingen eller 0,45 mg/kg ondansetron i.v. og placebo oralt 8-12 timer efter behandlingen. Efter behandlingen fik begge grupper 4 mg ondansetron som oral opløsning 2 gange daglig i 3 dage. Fuldstændig forebyggelse af opkastning pga. kemoterapi på de værste dage var 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> i.v. og 4 mg ondansetron oralt) og 41 % (0,45 mg/kg i.v. og placebo oralt). Der

var ingen forskel i den samlede forekomst eller arten af bivirkningerne mellem de to behandlingsgrupper.

Et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie (S3AB4003) med 438 patienter i alderen 1-17 år viste fuldstændig forebyggelse af opkastning på de kemoterapiens værste dage hos:

- 73 % af patienterne, når ondansetron blev givet intravenøst ved en dosis på 5 mg/m<sup>2</sup> i.v. sammen med 2-4 mg dexametason oralt
- 71 % af patienterne, når ondansetron blev givet som oral opløsning ved en dosis på 8 mg sammen med 2-4 mg dexametason oralt på de dage, hvor der blev givet kemoterapi.

Efter kemoterapibehandlingen fik begge grupper 4 mg ondansetron som oral opløsning 2 gange daglig i 2 dage. Der var ingen forskel i forekomsten eller arten af bivirkningerne mellem de to behandlingsgrupper.

Effekten af ondansetron hos 75 børn i alderen 6-48 måneder er undersøgt i et ublindet, ikke-sammenlignende studie med en enkelt arm (S3A40320). Alle børnene fik 0,15 mg/kg ondansetron i.v. indgivet henholdsvis 30 minutter før kemoterapibehandlingen, 4 timer efter den første dosis og 8 timer efter den første dosis. Der blev opnået fuldstændig forebyggelse hos 56 % af patienterne.

Et andet ublindet, ikke-sammenlignende studie med en enkelt gruppe (S3A239) undersøgte virkningen af en i.v.-dosis på 0,15 mg/kg ondansetron efterfulgt af 2 orale ondansetron-doser på 4 mg til børn i alderen < 12 år og 8 mg til børn i alderen ≥ 12 år (i alt antal børn n = 28). Der blev opnået fuldstændig forebyggelse hos 42 % af patienterne.

#### **Postoperativ kvalme og opkastning (PONV) - Pædiatrisk population (fra 1 måned):**

Virkningen af en enkelt dosis ondansetron til forebyggelse af postoperativ kvalme og opkastning blev undersøgt i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 670 børn i alderen 1-24 måneder (alder efter undfangelse ≥ 44 uger, vægt ≥ 3 kg). De inkluderede patienter skulle have foretaget en elektiv operation i fuld narkose og havde en ASA-status på ≤ III. Der blev givet en enkelt dosis ondansetron på 0,1 mg/kg i løbet af de første 5 minutter efter anlæggelsen af narkosen. Andelen af patienterne, som havde mindst en opkastning i løbet af vurderingsperioden på 24 timer (ITT) var større for patienterne, der fik placebo end for dem, der fik ondansetron (28 % mod 11 %, p < 0,0001).

Der er gennemført fire dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med 1469 drenge og piger (2-12 år), som var i fuld narkose. Patienterne blev randomiseret til enten enkelte doser ondansetron i.v. (0,1 mg/kg til pædiatriske patienter, der vejer 40 kg eller mindre, 4 mg til pædiatriske patienter, der vejer mere end 40 kg; antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Behandlingen blev givet i løbet af mindst 30 sekunder umiddelbart før eller efter anlæggelse af narkosen. Ondansetron var signifikant mere effektivt end placebo til at forhindre kvalme og opkastning. Resultaterne fra disse studier vises i nedenstående tabel.

**Tabel 3: Forebyggelse og behandling af PONV hos pædiatriske patienter - Behandlingsrespons i løbet af 24 timer:**

| Studie | Slutpunkt        | Ondansetron (%) | Placebo (%) | p-værdi |
|--------|------------------|-----------------|-------------|---------|
| S3A380 | CR               | 68              | 39          | ≤0,001  |
| S3GT09 | CR               | 61              | 35          | ≤0,001  |
| S3A381 | CR               | 53              | 17          | ≤0,001  |
| S3GT11 | ingen kvalme     | 64              | 51          | 0,004   |
| S3GT11 | ingen opkastning | 60              | 47          | 0,004   |

CR = ingen opkastning, nødmedicinering eller udtræden

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Et studie i klonede ionkanaler fra det humane hjerte har vist, at ondansetron potentielt kan påvirke hjertets repolarisation via en blokade af HERG kaliumkanalerne. Dosisafhængig QT-forlængelse er set i et udførligt QT-studie med frivillige personer (se pkt. 5.1).

#### Dyrestudier

I et embryo-føtal udviklingsstudie i rotter og kaniner fik de drægtige dyr i perioden for organogenesen orale doser af ondansetron på op til 15 mg/kg/dag og 30 mg/kg/dag. Bortset fra et lille fald i moderdyrenes vægtøgning hos kaniner, var der ingen signifikante effekter af ondansetron på moderdyrene eller på udviklingen af ungerne. Ved doser på 15 mg/kg/dag hos rotter og 30 mg/kg/dag hos kaniner var den materielle dosis henholdsvis ca. 4,5 og 18 gange den maksimalt anbefalede humane orale dosis på 32 mg/dag, baseret på legemsoverflade. I præ- og postnatale udviklingstoksicitetsstudier fik drægtige rotter orale doser af ondansetron på op til 15 mg/kg/dag fra dag 17 i drægtighedsperioden til kulddag 21. Bortset fra et lille fald i moderdyrenes vægtøgning og et lille tab i vægt hos ungerne post natalt, var der ingen effekt på de drægtige rotter og på den præ- og postnatale udvikling hos deres unger, herunder forplantningsevnen hos den parrede F1 generation. Vægttabet sås også ved den laveste dosis på 1 mg/kg/dag. Ved en dosis på 15 mg/kg/dag hos rotter var den materielle dosis ca. 4,5 gange den maksimalt anbefalede humane orale dosis på 32 mg/dag, baseret på legemsoverflade.

Ondansetron og metabolitter udskilles i mælk hos rotter doseret med radioaktivt mærket ondansetron.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Natriumchlorid. Citronsyremonohydrat. Natriumcitrat. Methylparahydroxybenzoat (E218). Propylparahydroxybenzoat (E216). Vand til injektionsvæske.

### 6.2 Uforligeligheder

Bør ikke blandes andre lægemidler, men kan anvendes i kombination med andre lægemidler, som beskrevet i pkt. 6.6.

### 6.3 Opbevaringstid

3 år.

#### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i originalbeholder for at beskytte mod lys.

#### 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hætteglas af 20 ml.

Pakning af 1 hætteglas.

#### 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Zofran Konserveret injektionsvæske bør ikke administreres i samme sprøjte eller infusion som andre lægemidler og bør kun blandes med de infusionsvæsker som anbefales.

Forligelighedsstudierne er lavet med polyvinylchlorid-infusionsposer og polyvinylchlorid-administrationssæt. I stabilitetsstudierne er anvendt polyethylen-infusionsposer eller Type 1 glasflasker.

Fortyndinger af ukonserveret ondansetron injektionsvæske i natriumchloridopløsning 0,9 % og dextroseopløsning 5 % er stabile i polypropylensprøjter. Derfor anses fortyndinger af Zofran Konserveret injektionsvæske i forligelige infusionsvæsker også at være stabile i polypropylensprøjter. Forligelige infusionsvæsker er listet nedenfor.

I overensstemmelse med god farmaceutisk praksis, bør i.v.-infusioner tilberedes umiddelbart inden infusion og under passende aseptiske forhold.

##### Forligelighed med i.v.-væsker

Stabilitetsstudier har vist, at Zofran Konserveret injektionsvæske er stabilt i 48 timer ved stuetemperatur (under 25 °C) i følgende i.v.-infusionsvæsker (alle koncentrationer er w/v):

- Natriumchlorid i.v.-infusionsvæske 0,9 %
- Natriumchlorid i.v.-infusionsvæske 3 %
- Glucose i.v.-infusionsvæske 5 %
- Natriumchlorid 0,9 % i.v.-infusionsvæske og glucose i.v.-infusionsvæske 5 %
- Natriumchlorid 0,45 % i.v.-infusionsvæske og glucose i.v.-infusionsvæske 5 %.

##### Forligelighed med andre lægemidler

Ondansetron fortyndet i forligelig infusionsvæske kan administreres ved 1 mg/time fra en infusionspose eller en sprøjtepumpe. Følgende lægemiddel kan administreres via administrationssettets Y-stykke:

Data nedenfor giver information om koncentrationer, som er fundet kompatibel ved *in-vitro* studier. For oplysning om dosering, koncentration og infusionshastighed for lægemidlet i tabellen nedenfor henvises til lægemidlets produktresumé.

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cisplatin | Koncentrationer op til 0,5 mg/ml (f.eks. 250 mg i 500 ml) administreret over 1 til 8 timer via Y-koblingen på infusionssættet. Hvilket giver en indgivet ondansetron-koncentration på 3 til 150 mikrogram/ml (f.eks. henholdsvis 1,5 mg/500 ml og 7,5 mg/50 ml). |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**  
Novartis Healthcare A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 København S
- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**  
18966
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**  
1. maj 1990
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**  
8. november 2019