FASS

Zofran® munlöslig

Sandoz AS

Frystorkad tablett 8 mg

(De frystorkade tabletterna är vita, runda och kupade.)

Antiemetika.

Aktiv substans:

Ondansetron

ATC-kod:

A04AA01

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Zofran® munlöslig frystorkad tablett 4 mg och 8 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-06-01.

Indikationer

Vuxna

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

Barn
Profylax och behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi hos barn ≥ 6 månader. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn ≥ 1 månad.

Kontraindikationer

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

Samtidig användning med apomorfin (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi eller strålbehandling

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

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

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

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

Barn ≥ 6 månader och ungdomar
Dosen för behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi kan beräknas baserat på kroppsyta eller vikt, se nedan. Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dygnsdoser jämfört med doser baserade på kroppsytan (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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

Äldre
Peroral behandling
Inga justeringar av dos eller doseringsfrekvens krävs.

Dosering baserad på kroppsytan
Zofran ska administreras omedelbart före kemoterapin som en intravenös enkeldos på 5 mg/m2. 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 kroppsyta vid kemoterapi – barn ≥ 6 månader och ungdomar

Kroppsyta	Dag 1[a, b]	Dag 2-6[b]
<0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v plus 2 mg oral lösning efter 12 timmar	2 mg oral lösning var 12:e timme
≥0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 4 mg oral lösning eller tablett efter 12 timmar	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.
b Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Dosering baserad på kroppsvikten
Viktbaserad dosering resulterar i högre totala dagliga doser jämfört med dosering baserad på kroppsytan (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).
Zofran ska ges omedelbart före kemoterapin som en intravenös enkeldos på 0,15 mg/kg. Den intravenösa enkeldosen får inte överstiga 8 mg. Ytterligare två intravenösa doser kan ges med 4 timmars intervall. Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.
Peroral dosering kan påbörjas 12 timmar senare och kan ges i upp till 5 dagar (tabell 2).

Tabell 2: Dosering baserad på vikt vid kemoterapi - barn ≥ 6 månader och ungdomar

Vikt	Dag 1[a, b]	Dag 2-6[b]
≤ 10 kg		

	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	2 mg oral lösning var 12:e timme
>10 kg	Upp till 3 doser på 0,15 mg/kg var 4:e timme	4 mg oral lösning eller tablett var 12:e timme

a Den intravenösa dosen får inte överstiga 8 mg.
b Den totala dygnsdosen får inte överstiga vuxendosen på 32 mg.

Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar

Vuxna

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

Barn ≥ 1 månad och ungdomar

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

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

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

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

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

Dexametason potentierar effekten av ondansetron.

Varningar och försiktighet

Nedsatt leverfunktion. Behandling av äldre.
Överkänslighetsreaktioner har rapporterats hos patienter som visat överkänslighet mot andra selektiva 5-HT_3-antagonister.

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

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

patienter som tar andra läkemedel som leder till QT-förlängning eller elektrolytrubbningar.

Fall av myokardischemi 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 myokardischemi.

Hypokalemi och hypomagnesemi bör korrigeras innan Zofran administreras.

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

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

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

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

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi
Om dosen beräknas som mg/kg och ges vid tre tillfällen med 4-timmars intervall kommer den totala dygnsdosen bli högre än om en enkeldos på 5 mg/m^2 ges följt av en peroral dos. Någon jämförelse av effekten mellan de två olika sätten att dosera har inte undersökts i kliniska studier. En jämförelse mellan studier tyder på samma effekt av båda doseringsregimerna (se avsnitt Farmakodynamik).

Hjälpämnen
Zofran munlöslig innehåller aspartam, som metaboliseras till fenylalanin och som kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

Zofran munlöslig innehåller natriummetylparahydroxibensoat (E219) och natriumpropylparahydroxibensoat (E217), vilka kan ge allergisk reaktion (eventuellt fördröjd).

Zofran munlöslig innehåller mindre än 0,03 mg alkohol (etanol) per 4 mg tablett och 0,06 mg alkohol (etanol) per 8 mg tablett, motsvarande 0,23 % w/w. Mängden i en tablett (4 respektive 8 mg) av detta läkemedel motsvarar mindre än 1 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Zofran munlöslig innehåller 0,025 mikrogram bensylalkohol per 4 mg tablett och 0,05 mikrogram bensylalkohol per 8 mg tablett. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Bensylalkohol har ett samband med risken för allvarliga biverkningar så som andningssvårigheter hos små barn. Bensylalkohol ska inte

användas till nyfödda. Stora mängder bensylalkohol kan lagras i kroppen och orsaka biverkningar, särskilt hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion och gravida eller ammande kvinnor.
Zofran munlöslig innehåller natrium. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Interaktioner

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

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

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

Fenytoin, karbamazepin och rifampicin

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

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

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

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

Graviditet

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

Tillgängliga epidemiologiska studier visar motstridiga resultat avseende hjärtmissbildningar.
Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende reproduktions-toxicitet.
Ondansetron bör inte användas under graviditetens första trimester.

Zofran munlöslig innehåller bensylalkohol (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Amning

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

Zofran munlöslig innehåller bensylalkohol (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Fertilitet

Kvinnor i fertil ålder
Kvinnor i fertil ålder bör överväga att använda preventivmedel.

Trafik

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

Biverkningar

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

Immunsystemet

Sällsynta	Omedelbara överkänslighetsreaktioner, ibland allvarliga inkluderande anafylaxi.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Rörelsestörningar inklusive extrapyramidala effekter såsom okulogyr kris/dystoni och dyskinesi utan tecken på bestående kliniska symtom. Krampanfall.
Sällsynta	Yrsel vid snabb intravenös administrering.

Ögon

Sällsynta	Övergående visuella förändringar (t ex dimsyn) huvudsakligen vid i ntravenös administrering.
Mycket sällsynta	Övergående blindhet, huvudsakligen vid intravenös ad ministrering. Oftast övergående inom 20 minuter. De flesta patienterna hade fått kemoterapeutiska medel, inkluderande cisplatin. Vissa fall av övergående blindhet rapporterades ha kortikalt ursprung.
Hjärtat	
Mindre vanliga	Hjärtarytmier, bröstsmärta med eller utan ST-sänkning. Bradykar di.
Sällsynta	QTc-förlängning (inklusive Torsad e de Pointes)
Ingen känd frekvens	Myokardischemi (se avsnitt Varningar och försiktighet)
Blodkärl	
Vanliga	Upplevelse av flush och värmekänsla.
Mindre vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Hicka
Mag-tarmkanalen	
Vanliga	Förstoppning

Lever och gallvägar

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

Hud och subkutan vävnad

Mycket sällsynta:	toxiska hudutslag, inklusive toxis k epidermal nekrolys

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga:	Lokala reaktioner på injektionsstället vid intravenös ad ministrering.

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

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

Zofran förlänger QT-intervallet på ett dosberoende sätt. EKG -övervakning rekommenderas vid fall av överdosering. Ytterligare behandling bör ske efter kliniskt behov eller som rekommenderat av giftinformationscentralen.

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

Pediatrisk population

Pediatriska 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).

Farmakodynamik

Ondansetron är en selektiv 5-HT_3-antagonist, som inhiberar reflexogent illamående troligen genom att motverka effekten av 5-HT (serotonin) vid 5-HT_3-receptorer både i det perifera och det centrala nervsystemet. Dopaminerga receptorer blockeras ej.

QT-förlängning

Effekten av ondansetron på QTc-intervallet utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad crossover-studie med aktiv kontroll (moxifloxacin) på 58 friska män och kvinnor. I studien administrerades ondansetron i doser om 8 mg och 32 mg som intravenös infusion under 15 minuter. Vid den högsta testade dosen på 32 mg, var den största genomsnittliga (övre gräns på 90% CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 19,6 (21,5) millisekunder. Vid den lägsta testade dosen på 8 mg var den största genomsnittliga (övre gräns på 90% CI) skillnaden i QTcF jämfört med placebo efter korrigering av baseline 5,8 (7,8) millisekunder. I studien registrerades inga QTcF-mätningar större än 480 millisekunder och ingen QTcF-förlängning var större än 60 millisekunder. Inga signifikanta förändringar sågs i uppmätt EKG-PR eller QRS intervall.

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

Barn och ungdomar

Illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi
Effekten av ondansetron vid behandling av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapibehandling av cancer utvärderades i en dubbelblind randomiserad studie på 415 patienter i åldrarna 1 till 18 år (S3AB3006). De dagar patienterna erhöll kemoterapi fick de antingen ondansetron 5 mg/m^2 intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt efter 8-12 timmar, eller

ondansetron 0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt efter 8-12 timmar. Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i 3 dagar. Fullständig behandlingskontroll av kräkningarna på kemoterapins värsta dag uppnåddes till 49% (5 mg/m^2 intravenöst + ondansetron 4 mg peroralt) och 41% (0,45 mg/kg intravenöst + placebo peroralt). Det var ingen skillnad i incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

En dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad studie (S3AB4003) på 438 patienter i åldrarna 1 till 17 år visade fullständig behandlingskontroll av kräkningar på kemoterapins värsta dag hos:

- 73% av patienterna när ondansetron gavs intravenöst i en dos på 5 mg/m2 samtidigt med 2-4 mg peroralt dexametason.
- 71% av patienterna när ondansetron gavs som en oral suspension i en dos på 8 mg + 2-4 mg peroralt dexametason de dagar kemoterapi erhölls.

Efter avslutad kemoterapi fick båda behandlingsgrupperna 4 mg ondansetron oral suspension två gånger dagligen i två dagar. Det var ingen skillnad i incidensen eller hur biverkningarna yttrade sig mellan de två behandlingsgrupperna.

Effekten av ondansetron undersöktes hos 75 barn i åldrarna 6 till 48 månader i en öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A40320). Alla barn fick tre doser ondansetron 0,15 mg/kg intravenöst som gavs 30 minuter före påbörjad kemoterapi och därefter 4 respektive 8 timmar efter den första dosen. Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 56% av patienterna.

En annan öppen, icke-jämförande singelarmstudie (S3A239) undersökte effekten av en intravenös dos ondansetron på 0,15 mg/kg följt av två perorala doser ondansetron på 4 mg hos barn < 12 år och 8 mg hos barn ≥ 12 år (totalt antal barn, n=28). Fullständig behandlingskontroll av kräkningar uppnåddes hos 42% av patienterna.

Postoperativt illamående och kräkningar
Effekten av en enkeldos ondansetron som profylax vid postoperativt illamående och kräkningar undersöktes i en randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad studie hos 670 barn i åldrarna 1 till 24 månader (ålder efter konception ≥ 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 kräkningar under utvärderingsperionden på 24 timmar (ITT) var större för de som stod på placebo jämfört med de som fick ondansetron (28% vs 11%, p <0,0001).

Fyra dubbelblinda, placebokontrollerade studier inkluderade 1469 manliga och kvinnliga patienter (i åldrarna 2 till 12 år) som fick generell anestesi. Patienterna randomiserades till antingen intravenösa enkeldoser av ondansetron (0,1 mg/kg till barn som vägde 40 kg eller mindre och 4 mg till barn som vägde mer än 40 kg. Antal patienter = 735) eller placebo (antal patienter = 734). Studieläkemedlet gavs under minst 30 sekunder, omedelbart före eller efter anestesiinduktion. Ondansetron var signifikant mer effektivt att förebygga illamående och kräkningar än placebo. Resultaten av dessa studier summeras i tabell 1.

Tabell 1. Profylax och behandling av postoperativt illamående och kräkningar hos barn – Behandlingssvar under en 24-timmarsperiod.

Studie	Endpoint	Ondansetron %	Placebo %	P-värde
S3A380	Fullständig respons	68	39	≤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 kräkningar, ingen akut insatt medicinering och ingen som lämnade studien

Farmakokinetik

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

glukuron- och sulfatkonjugat. Av tillförd dos återfinns 1-20% i oförändrad form i urinen. Plasmaclearance är ca 500 ml/min och halveringstiden ca 3 timmar.

Barn och ungdom (från 1 månad till 17 år)
51 barn i åldern 1-24 månader som ingick i en klinisk prövning erhöll antingen 0,1 eller 0,2 mg/kg ondansetron innan operation. Patienter i åldern 1-4 månader uppvisade clearance i förhållande till kroppsvikt som var cirka 30% långsammare än hos patienter i åldern 5-24 månader men jämförbar med patienter i åldern 3-12 år. Halveringstiden i gruppen 1-4 månader var i genomsnitt 6,7 timmar jämförd med 2,9 timmar för patienter i åldersgrupen 5-24 månader och 3-12 år. Skillnaderna i farmakokinetiska parametrar kan delvis förklaras med den högre distributionsvolymen i åldersgruppen 1-4 månader.

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

En populationsfarmakokinetisk analys gjordes på 74 patienter i åldern 6-48 månader efter administrering av 0,15 mg/kg ondansetron intravenöst var 4:e timme i tre doser för behandling av kemoterapiinducerat illamående och kräkning och på 41 patienter i åldern 1 till 24 månader efter administration av en engångsdos på 0,1 mg/kg eller 0,2 mg/kg ondansetron intravenöst i samband med operation. Systemisk exponering (AUC) i åldern 1-24 månader efter intravenös administration av 0,15 mg/kg var

4:e timme i tre doser var jämförbar med vad som har iakttagits hos barn i åldern 5-24 månader i samband med operation och tidigare studier hos patienter med cancer (i åldern 4-18 år) och patienter i samband med operation (i åldern 3-12 år) med samma dosering.

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

Prekliniska uppgifter

-

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En frystorkad tablett innehåller 4 respektive 8 mg ondansetron.

Hjälpämnen med känd effekt:

Zofran 4 mg:
En frystorkad tablett innehåller 0,625 mg aspartam (E951), 0,056 mg natriummetylparahydroxibensoat (E219), 6,9 mikrogram natriumpropylparahydroxibensoat (E217), 0,03 mg etanol och 0,025 mikrogram bensylalkohol.

Zofran 8 mg:
En frystorkad tablett innehåller 1,25 mg aspartam (E951), 0,11 mg

natriummetylparahydroxibensoat (E219), 0,014 mg natriumpropylparahydroxibensoat (E217), 0,06 mg etanol och 0,05 mikrogram bensylalkohol.

Förteckning över hjälpämnen

Gelatin
Mannitol
Aspartam (E951)
Natriummetylparahydroxibensoat (E219)
Natriumpropylparahydroxibensoat (E217)
Jordgubbssmak (innehåller etanol och bensylalkohol)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Ondansetron

Miljörisk: Användning av ondansetron har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Ondansetron är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Ondansetron har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^9*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.37*10^{-6} * A * (100 - R) = 1.37*10^{-6} * 18.14 * 100 = 0.025$ µg/L

Where:

A = 18.14 kg ondansetron (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA)

Total sold amount API in Sweden year 2021 is based on sum of sold ondansetronhydrokloriddihydrat (20.64 kg; molecular weight (MW): 365.9 g/mol ~ 16.55 kg free base) and ondansetron free base (1.5882 kg; MW: 293.4 g/mol), expressed as free base.

- 16.55 kg + 1.5882 kg = 18.14 kg ondansetron free base

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0, if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 * 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ECHA 2008)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ECHA 2008)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Selenastrum capricornutum):

IC50 96 h (growth rate inhibition) > 3,100 µg/L (OECD 201) (Reference 8)

NOEC = 620 µg/L

Water flea (Daphnia magna)

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 28,000 µg/L (OECD 202) (Reference 5)
NOEC = 14,000 µg/L
Water flea (Ceriodaphnia dubia)

Chronic toxicity

NOEC 7 d (reproduction) = 320 µg/L (USEPA 1002) (Reference 11)

Rainbow Trout (Oncorhyncus mykiss):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) = 6,500 µg/L (OECD 203) (Reference 9)
NOEL = 2,600 µg/L
Fathead minnow (Pimephales promelas):

Chronic toxicity

No data

Other ecotoxicity data:
Microorganisms in activated sludge:
EC50 3 h (inhibition) > 1,000,000 µg/L @ 3 hrs (OECD 209) (Reference 4)
NOEC = 100,000 µg/L

PNEC = 320/100 = 3.20 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/100, where 100 is the assessment factor applied for two long-term NOECs when such results have not been generated from that showing the lowest L(E)C50 of the short-term tests. The lowest NOEC for water flea (= 320 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the two tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.025 µg/L / 3.20 µg/L = 0.0008, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase “Use of Ondansetron has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

No data

Inherent degradability:

19% degradation in 28 days (OECD 302). (Reference 10)

Soil Metabolism:

20-99.9% degradation in 64 days (TAD 3.12) (Reference 7)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

50% degradation (pH 7) > 1 year (TAD 3.09) (Reference 3)

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Ondansetron is not readily degradable nor inherently biodegradable. The phrase “Ondansetron is potentially persistent” is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow = 1.00 (TAD 3.02) (Reference 6)

Log Dow at pH 5 = 0.23

Log Dow at pH 7 = 1.00

Log Dow at pH 9 = 1.26

Justification of chosen bioaccumulation phrase:
Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Ondansetron is cleared from the systemic circulation predominantly by hepatic metabolism. Less than 5% of the absorbed dose is excreted unchanged in the urine. (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Ondansetron does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. ‘P’, ‘B’ and ‘T’ are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Ondansetron does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Dow < 4.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Global Datasheet Ondansetron. Version 39. 01 May 2015.
3. Mao J. Ondansetron hydrochloride – Determination of Aqueous Hydrolysis Rate Constant and Half-Life.. Report No. 91-8-3891. Springborn Laboratories, inc. November 1991
4. Hartley DA. Ondansetron hydrochloride – Activated Sludge Respiration Inhibition. Report No. 91-8-3870. Springborn Laboratories, inc. November 1991.

5. LeLievre MK. Ondansetron hydrochloride – Acute Toxicity to Daphnids (*Daphnia pulex*) under Static Conditions. Report No. 91-8-3882. Springborn Laboratories, inc, November 1991.
6. Colwyn TC. GR38032X: Determination of Physico-Chemical Properties. Report No. 94/GLX171/1157. Pharmaco LSR Ltd, February 1995.
7. Morgan P. GR38032X: Biodegradation in Soil. Report No. 94/GLX172/0783. Pharmaco LSR Ltd, February 1995.
8. Desjardins D, Kendall T, Krueger HR. Ondansetron hydrochloride: A 96-hour Toxicity Test with the Freshwater Alga (*Selenastratum capricornutum*). Report No. 374A-121. Wildlife International Limited, July 2004.
9. Palmer SJ, Kendall TZ, Krueger HR. Ondansetron hydrochloride: A 96-hour Static Acute Toxicity Test with the Rainbow Trout (*Oncoryhynchus mykiss*). Report No. 374A-120. Wildlife International Limited, July 2004.
10. Shaefer EC. Ondansetron hydrochloride: An Evaluation of Inherent Biodegradability Using the Zahn-Wellens Test. Report No. 374E-122A. Wildlife International Limited, March 2005.
11. Goodband TJ: Ondansetron hydrochloride: Daphnid, *Ceriodaphnia Dubia* Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/01213. Safepharm Laboratories Limited, July 2007.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Blisterförpackningen bör öppnas med torra händer. När tabletten placeras på tungan upplöses den och kan sväljas utan vatten.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Frystorkad tablett

De frystorkade tabletterna är vita, runda och kupade.

Förpackningsinformation

Frystorkad tablett 4 mg De frystorkade tabletterna är vita, runda och kupade.
10 styck blister, 323:03, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Frystorkad tablett 8 mg De frystorkade tabletterna är vita, runda och kupade.
10 styck blister, 391:13, F, Övriga förskrivare: tandläkare