

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ondansetron Bluefish 4 mg filmuhúðaðar töflur.
Ondansetron Bluefish 8 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Ondansetron Bluefish 4 mg filmuhúðaðar töflur:
Hver tafla inniheldur 4 mg af ondansetroni (sem hýdróklóríð díhýdrat 5 mg).

Ondansetron Bluefish 8 mg filmuhúðaðar töflur.
Hver tafla inniheldur 8 mg af ondansetroni (sem hýdróklóríð díhýdrat 10 mg).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvor tafla um sig inniheldur annars vegar 46 mg og hins vegar 92 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla

Ondansetron Bluefish 4 mg filmuhúðaðar töflur:
Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur merktar með „4“ á annarri hliðinni og ómerktar á hinni hliðinni.

Ondansetron Bluefish 8 mg filmuhúðaðar töflur:
Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur merktar með „8“ á annarri hliðinni og ómerktar með deilistriki á hinni hliðinni.
Skoran í töflunni er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til að skipta henni í tvo jafn stóra skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ondansetron er ætlað til meðferðar við ógleði og uppköstum af völdum frumudrepandi krabbameinslyfja og geislameðferðar og sem fyrirbyggjandi og til meðferðar við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir.

Börn

Ondansetron er ætlað til meðferðar við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfja hjá börnum 6 mánaða og eldri og sem fyrirbyggjandi og til meðferðar við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir hjá börnum 1 mánaða og eldri.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Til inntöku
Heppilegir styrkleikar og lyfjaform eru til fyrir mismunandi skammtastærðir.

Ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar og geislameðferðar

Fullorðnir

Meðferð við krabbameini veldur mismikilli ógleði, en það ræðst af samsetningu lyfjameðferðar og geislameðferðar og þeim skömmtum sem gefnir eru. Íkomuleið og skammtar af ondansetroni eiga að vera breytilegir og valdir eins og sýnt er hér á eftir.

Krabbameinslyfjameðferð og geislameðferð sem veldur uppköstum

Sjúklingum, sem eru í krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð sem veldur uppköstum, má gefa ondansetron til inntöku eða inndælingar í bláæð.

Flestum sjúklingum, sem eru í krabbameinslyfjameðferð eða geislameðferð sem veldur uppköstum, á í upphafi að gefa ondansetron í bláæð rétt fyrir meðferð og síðan 8 mg til inntöku á 12 klst. fresti.

Til inntöku: 8 mg 1-2 klst. fyrir meðferð, fylgt eftir með 8 mg 12 klst. síðar.

Til að fyrirbyggja síðkomin eða langvarandi uppköst eftir fyrstu 24 klukkustundirnar skal halda meðferð áfram með ondansetroni, töflum eða stílum, ásamt dexametasoni í allt að 5 daga eftir hverja meðferðarlotu. Ráðlagður skammtur til inntöku er 8 mg tvisvar á dag.

Krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum uppköstum

Sjúklingum sem fá krabbameinslyfjameðferð sem veldur miklum uppköstum, t.d. stóra skammta af cisplatini, má gefa ondansetron í bláæð.

Til að fyrirbyggja síðkomin eða langvarandi uppköst eftir fyrstu 24 klukkustundirnar skal halda meðferð áfram með ondansetroni til inntöku í allt að 5 daga eftir hverja meðferðarlotu. Ráðlagður skammtur til inntöku er 8 mg tvisvar á dag.

Börn og unglingar

Ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfja hjá börnum ≥ 6 mánaða og unglingum

Reikna má út skammta við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfja út frá líkamsyfirborði (Body Surface Area, BSA) eða þyngd – sjá aftar. Skammtar reiknaðir út frá þyngd gefa stærri heildarsólarhringsskammta samanborið við skammta reiknaða út frá líkamsyfirborði (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Skömmun eftir líkamsyfirborði:

Ondansetron skal gefið rétt fyrir krabbameinslyfjameðferð sem stakur 5 mg/m² skammtur í bláæð. Skammtur í bláæð má ekki fara yfir 8 mg.

Gefa má skammta til inntöku 12 klukkustundum síðar og halda má þeim áfram í allt að 5 daga (sjá töflu 1).

Heildarsólarhringsskammtur má ekki fara yfir fullorðinsskammt, sem er 32 mg.

Tafla 1: Skammtar reiknaðir út frá líkamsyfirborði (BSA) við krabbameinslyfjameðferð – börn ≥ 6 mánaða og unglingar

Líkamsyfirborð (BSA)	Dagur 1 ^{a,b}	Dagar 2-6 ^b
<0,6m ²	5 mg/m ² í bláæð 2 mg saft eða tafla eftir 12 klst.	2 mg saft eða tafla á 12 klst. fresti
$\geq 0,6m^2$	5 mg/m ² í bláæð 4 mg saft eða tafla eftir 12 klst.	4 mg saft eða tafla á 12 klst. fresti

a Skammturinn í bláæð má ekki fara yfir 8 mg.

b Heildarsólarhringsskammturinn má ekki fara yfir fullorðinsskammt, sem er 32 mg.

Skömmtun eftir líkamspyngd:

Skammtar reiknaðir út frá líkamspyngd gefa stærri heildarsólarhringsskammt samanborið við skammta reiknaða út frá líkamsyfirborði (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Ondansetron skal gefa rétt fyrir krabbameinslyfjameðferð sem stakan 0,15 mg/kg skammt í bláæð. Skammturinn í bláæð má ekki fara yfir 8 mg.

Gefa má tvo skammta í viðbót í bláæð með 4 klukkustunda millibili. Heildarsólarhringsskammturinn má ekki fara yfir fullorðinsskammt, sem er 32 mg.

Hefja má gjöf skammta til inntöku 12 klukkustundum síðar og má halda þeim áfram í allt að 5 daga. Sjá töflu 2).

Tafla 2: Skammtar reiknaðir út frá líkamspyngd við krabbameinslyfjameðferð – börn $\geq$ 6 mánaða og unglingar

Þyngd	Dagur 1 ^{a,b}	Dagar 2-6 ^b
= 10 kg	Allt að þrír skammtar af 0,15 mg/kg með 4 klst. millibili	2 mg saft eða tafla á 12 klst. fresti
>10 kg	Allt að þrír skammtar af 0,15 mg/kg með 4 klst. millibili	4 mg saft eða tafla á 12 klst. fresti

a Skammturinn í bláæð má ekki fara yfir 8 mg.

b Heildarsólarhringsskammturinn má ekki fara yfir fullorðinsskammt, sem er 32 mg.

Aldraðir

Ondansetron þolist vel hjá sjúklingum eldri en 65 ára og engin þörf á að breyta skammtastærð, tíðni skammta eða íkomuleið.

Sjá einnig „Sérstakir sjúklingahópar“.

Ógleði og uppköst eftir skurðaðgerðir

Fullorðnir

Til að fyrirbyggja ógleði og uppköst eftir skurðaðgerðir

Ondansetron má gefa til inntöku eða í bláæð til að fyrirbyggja ógleði og uppköst eftir skurðaðgerðir.

Til inntöku

16 mg einni klst. fyrir svæfingu.

Eða 8 mg einni klst. fyrir svæfingu, fylgt eftir með tveimur 8 mg skömmtum með 8 klst. millibili.

Meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir

Til meðferðar við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir er mælt með gjöf í bláæð.

Börn og unglingar

Ógleði og uppköst eftir skurðaðgerðir hjá börnum $\geq$ 1 mánaða og unglingum

Til inntöku

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á notkun ondansetrons til inntöku sem fyrirbyggjandi eða til meðferðar við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir; því er hæg gjöf í bláæð ráðlögð fyrir slíkt.

Gjöf í bláæð

Til að fyrirbyggja ógleði og uppköst hjá börnum eftir skurðaðgerðir, sem gerðar eru í svæfingu, má gefa stakan skammt af ondansetron með hægri gjöf (ekki minna en 30 sekúndur) í bláæð í skammti

sem er 0,1 mg/kg, að hámarki 4 mg, annaðhvort fyrir svæfingu eða eftir að hún er hafin.

Engin gögn eru til um notkun ondansetron til meðferðar við uppköstum eftir skurðaðgerðir hjá börnum yngri en 2 ára.

Aldraðir

Takmörkuð reynsla er af notkun ondansetrons fyrirbyggjandi og til meðferðar við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir hjá öldruðum. Hins vegar þolist ondansetron vel hjá sjúklingum eldri en 65 ára í krabbameinslyfjameðferð.

Sjá einnig „Sérstakir sjúklingahópar“.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta daglegum skömmtum, skammtastærðum, tíðni skammta eða íkomuleið.

Sjúklingar með skerta lifr starfsemi

Uthreinsun ondansetrons er talsvert minni og helmingunartími í sermi talsvert lengri hjá einstaklingum með miðlungi mikla eða verulega skerðingu á lifr starfsemi. Hjá slíkum sjúklingum á heildarsólarhringsskammtur ekki að fara yfir 8 mg.

Sjúklingar með skert umbrot sparteins/debrisoquins

Helmingunartími brotthvarfs ondansetrons er óbreyttur hjá einstaklingum sem hafa skert umbrot sparteins/debrisoquins. Því verður blóðþéttni lyfsins hin sama og hjá öðrum einstaklingum eftir endurtekna skammta. Engin þörf er á breytingu á daglegum skömmtum eða tíðni skammta.

4.3 Frábendingar

Ekki má nota ondansetron samhliða apomorphini, þar sem tilkynnt hefur verið um mikinn lágþrýsting og meðvitundarleysi þegar ondansetron var gefið með apomorphinhýdróklóríði.

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Tilkynnt hefur verið um ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem hafa ofnæmi fyrir öðrum sértækum 5-HT₃ viðtaka blokkum. Meðhöndla skal einkenni frá öndunarfærum og eiga lækna að vera sérstaklega vakandi fyrir þeim sem undanfara ofnæmisviðbragða.

Ondansetron veldur skammtaháðri lengingu á QT-bili (sjá kafla 5.1). Eftir markaðssetningu hefur enn fremur verið greint frá tilvikum þar sem „Torsade de Pointes“ kom fram hjá sjúklingum sem notuðu ondansetron. Forðast skal notkun ondansetrons hjá sjúklingum með meðfætt heilkenni QT-lengingar. Gæta skal varúðar við notkun ondansetrons hjá sjúklingum sem eru með, eða gætu þróað með sér, lengingu á QT-bili, s.s. sjúklingum með truflanir á blóðsöltum, hjartabilun, hægslátt, leiðnitrufanir eða sjúklingum sem nota lyf við hjartsláttartruflunum eða beta-blokka eða önnur lyf sem valda lengingu á QT-bili eða truflunum á blóðsöltum.

Tilkynnt hefur verið um hjartavöðvablóðþurrð hjá sjúklingum sem fá meðferð með ondansetroni. Hjá sumum sjúklingum, sérstaklega þegar um er að ræða gjöf í bláæð, komu einkenni fram strax eftir gjöf ondansetrons. Gera skal sjúklingum grein fyrir merkjum og einkennum hjartavöðvablóðþurrðar.

Leiðrétta skal kalíum- og magnesíumbrest áður en ondansetron er gefið.

Serótónínheilkenni (þ.m.t. breytt andlegt ástand, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu og tauga- og vöðvatruflanir) hefur komið fram við samhliða notkun ondansetrons og annarra serótónínvirkra lyfja (þ.m.t. sértækir serótónínendurupptökuhemlar (SSRI) og serótónín-noradrenalín-endurupptökuhemlar

(SNRI)) eftir markaðssetningu. Ef samhliðameðferð með ondansetroni og öðrum serótónínvirkum lyfjum er nauðsynleg er nákvæmt eftirlit með sjúklingnum ráðlagt.

Vegna þess að ondansetron lengir þann tíma sem tekur innihald meltingarvegarins að fara um ristilinn skal hafa eftirlit með sjúklingum sem hafa einkenni meðalbráðrar garnastíflu þegar þeim er gefið lyfið.

Ondansetron getur falið blæðingu hjá sjúklingum sem fá lyfið fyrirbyggjandi gegn ógleði og uppköstum vegna hálskirtlatöku. Því á að fylgjast vel með þeim sjúklingum eftir að þeir hafa fengið ondansetron.

Börn

Fylgjast skal náð með skerðingu á lifrarstarfsemi hjá börnum sem fá ondansetron samhliða krabbameinslyfjum sem hafa eituráhrif á lifur.

Ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Þegar skammtur er reiknaður út frá þyngd (mg/kg) og gefinn í þremur skömmtum með 4 klst. millibili, verður heildarsólarhringsskammturinn stærri en ef gefinn er einn stakur skammtur af 5 mg/m², fylgt eftir með skömmtum til inntöku. Samanburður á virkni þessara tveggja meðferðarleiða hefur ekki verið gerður í klínískum rannsóknum. Víxlrannsóknir benda til svipaðra áhrifa fyrir báðar meðferðarleiðir (sjá kafla 5.1).

Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekkert bendir til þess að ondansetron virki eða hamli umbrotum annarra lyfja sem algengt er að séu gefin samhliða því. Sérstakar rannsóknir hafa sýnt að ondansetron milliverkar ekki við áfengi, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfin, lignocain, thiopental eða propofol.

Ondansetron er umbrotið af mörgum cytochrom P-450 ensímum í lifur: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Vegna þess fjölda ensíma sem geta umbrotið ondansetron er hindrun á virkni eða skert virkni eins ensíms (t.d. arfgengur skortur á CYP2D6) yfirleitt bætt upp af öðrum ensímum og veldur litlum eða engum breytingum á heildarúthreinsun ondansetrons og krefst ekki breytinga á skömmtum.

Gæta skal varúðar við notkun ondansetrons samhliða lyfjum sem lengja QT-bilið og/eða valda truflunum á blóðsöltum (sjá kafla 4.4).

Notkun ondansetrons samhliða lyfjum sem valda lengingu á QT-bili getur valdið frekari QT-lengingu.

Notkun ondansetrons samhliða lyfjum sem hafa eiturverkun á hjarta (t.d. antracyklínur svo sem doxorubicin eða daunorubicin), einstofna mótefnum (svo sem trastuzumab), sýklalyfjum (svo sem erytrómycín), sveppalyfjum (svo sem ketoconazol), lyfjum við hjartsláttartruflunum (svo sem amíóðarón) og beta-blokkum (svo sem atenólól eða tímólól) gæti aukið hættuna á hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.4).

Apomorphin

Ekki má nota ondansetron samhliða apomorphini, þar sem tilkynnt hefur verið um mikinn lágþrýsting og meðvitundarleysi þegar ondansetron var gefið með apomorphinhýdróklóríði.

Phenytoin, karbamazepin og rifampicin

Hjá sjúklingum sem fengu öfluga CYP3A4 virkja (t.d. phenytoin, karbamazepin og rifampicin) jókst úthreinsun ondansetrons eftir inntöku og þéttni ondansetrons í blóði minnkaði.

Tramadol

Niðurstöður úr litlum rannsóknum benda til að ondansetron geti dregið úr verkjastillandi áhrifum tramadols.

Serótónínvirk lyf (t.d. SSRI og SNRI)

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá serótónínheilkenni hjá sjúklingum (þ.m.t. breytt andlegt ástand, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu og tauga- og vöðvatruflanir) í kjölfar samhliða notkunar ondansetrons og annarra serótónínvirkra lyfja (þ.m.t. SSRI og SNRI) (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar skulu íhuga að nota getnaðarvörn.

Meðganga

Byggt á reynslu sem fengin er úr faraldsfræðilegum rannsóknum hjá mönnum er hugsanlegt að ondansetron valdi vansköpun munns og andlits þegar það er notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Í einni ferilrannsókn á 1,8 milljón þungunum var notkun ondansetrons á fyrsta þriðjungi meðgöngu tengd aukinni áhættu á skarði í vör/klofnum gömi (3 tilvik til viðbótar á hverjar 10.000 konur á meðferð; leiðrétt hlutfallsleg áhætta, 1,24, (95% CI 1,03-1,48)).

Tiltækar faraldsfræðilegar rannsóknir á vansköpun á hjarta sýna ósamhljóða niðurstöður. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun.

Ekki má nota ondansetron á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Þungunarpróf

Hjá konum sem geta orðið þungaðar skal staðfesta að þær séu ekki þungaðar áður en meðferð með Ondansetron Bluefish hefst.

Brjóstagjöf

Prófanir hafa sýnt að ondansetron skilst út í móðurmjólk hjá dýrum (sjá kafla 5.3). Því er mæðrum sem eru á ondansetron meðferð ráðið frá því að hafa börn sín á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif ondansetrons á frjósemi hjá mönnum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ondansetron hefur lítil eða engin áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Í skynhreyfiprófi skerti ondansetron ekki afköst eða hafði róandi áhrif. Ekki er búist við skaðlegum áhrifum á slíka starfsemi út frá lyfjafræðilegum eiginleikum ondansetrons.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar hér að neðan eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$). Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir voru almennt ákvarðaðar út frá gögnum úr klínískum rannsóknum. Tekið var tillit til tíðni í lyfleysuhópum. Mjög sjaldgæfar aukaverkanir og þær sem koma örsjaldan fyrir eru almennt byggðar á upplýsingum sem fengist hafa eftir að lyfið kom á markað.

Eftirfarandi tíðni er ákvörðuð út frá ráðlögðum skammti af ondansetroni, samkvæmt ábendingum og lyfjaformi.

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Skyndileg ofnæmisviðbrögð, stundum alvarleg, þ.m.t. bráðaofnæmi.

Taugakerfi

- Mjög algengar: Höfuðverkur.
- Sjaldgæfar: Krampar, ósjálfráðar hreyfingar (þar á meðal utanstrýtueinkenni eins og truflun á vöðvaspennu, augnvöðvakrampar og hreyfingartregða).¹
- Mjög sjaldgæfar: Sundl aðallega við gjöf í bláæð, sem má í flestum tilfellum draga úr með því að lengja innrennslistímann.

Hjarta

- Sjaldgæfar: Hjartsláttartruflanir, brjóstverkur með eða án ST-lækkunar og hægsláttur.
- Mjög sjaldgæfar: Lenging QT-bils (þ.m.t. „Torsades de points“).
- Tíðni ekki þekkt: Hjartavöðvablóðþurrð (sjá kafla 4.4).

Æðar

- Algengar: Hitatilfinning eða andlitsroði.
- Sjaldgæfar: Lágþrýstingur.

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

- Sjaldgæfar: Hiksti.

Meltingarfæri

- Algengar: Hægðatregða.

Lifur og gall

- Sjaldgæfar: Einkennalaus hækkun á lifrarprófum.³

Húð og undirhúð

- Koma örsjaldan fyrir: Eitrunarhúðútbrot, þ.m.t. húðþekjudrepslos.

Augu

- Mjög sjaldgæfar: Skammvinn sjóntruflun (t.d. þokusýn), aðallega við gjöf í bláæð.
- Koma örsjaldan fyrir: Skammvinn blindu, aðallega við gjöf í bláæð.²

¹. Kom fram án áreiðanlegra vísbendinga um varanlegar klínískar afleiðingar.

². Flest tilfelli um blindu sem tilkynnt voru höfðu lagast innan 20 mínútna. Flestir sjúklinganna höfðu fengið krabbameinslyf sem innihéldu cisplatin. Nokkur tilfelli af skammvinnri blindu mátti rekja til barkarblindu.

³. Þessi tilvik voru algeng hjá sjúklingum sem voru á krabbameinslyfjameðferð með cisplatinu.

Börn

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum voru sambærilegar þeim sem sjást hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af ofskömmtnun ondansetrans er takmörkuð. Í flestum tilvikum hafa einkennin verið þau sömu og hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt (sjá kafla 4.8). Einkenni sem greint hefur verið frá eru sjóntruflanir, veruleg hægðatregða, lágþrýstingur og æðavíkkun (vasovagal episode)

ásamt tímabundnu annarrar gráðu gáttasleglarofi.

Ondansetron veldur skammtaháðri lengingu á QT-bili. Því er mælt með hjartalínuriti í tilfelli ofskömmtnar.

Ekki er til sértækt mótlyf gegn ondansetroni, því skal veita meðferð við einkennum, sem og stuðningsmeðferð eftir því sem við á, ef grunur leikur á að um ondansetron ofskömmtnun sé að ræða.

Frekari meðferð skal vera í samræmi við klínísk einkenni eða samkvæmt ráðleggingum Eitrunarmiðstöðvar.

Notkun ippecacuanha til að meðhöndla ofskömmtnun ondansetrons er ekki ráðlögð, vegna þess að ólíklegt er að sjúklingar bregðist við vegna verkunar ondansetrons á uppköst.

Börn

Tilkynnt hefur verið um tilvik hjá börnum sem benda til serótónínheilkennis eftir að ungbörn eða börn á aldinum 12 mánaða til 2 ára hafa fyrir slysi fengið of stóran skammt af ondansetroni (áætluð inntaka meiri en 4 mg/kg).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, seretónín-5-HT₃ blokkar.
ATC flokkur: A04AA01

Verkunarháttur

Ondansetron er öflugur og mjög sértækur 5-HT₃ viðtakablokki. Nákvæmur verkunarháttur lyfsins gegn ógleði og uppköstum er ekki þekktur.

Talið er að krabbameinslyf og geislameðferð geti valdið losun á 5-HT í smápörnum sem hrindi af stað viðbragði sem veldur uppköstum, með því að virkja aðleiðslu skreyjtaugar um 5-HT₃ viðtaka. Ondansetron hindrar upphaf þessa viðbragðs.

Virkjun aðleiðslu skreyjtaugar getur einnig valdið losun 5-HT í aftasta reit (area postrema), staðsettu á botni fjórða heilahólfs og þetta getur einnig valdið uppköstum gegnum miðlæga virkni. Áhrif ondansetrons gegn ógleði og uppköstum af völdum frumudrepandi krabbameinslyfja og geislameðferðar eru líklega vegna hömlunar á 5-HT₃ viðtökum á taugafrumum, sem staðsettir eru bæði í útlæga taugakerfinu og miðtaugakerfinu.

Verkunarháttur gegn ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir er ekki þekktur en getur verið sá sami og gegn ógleði og uppköstum sem krabbameinslyfjameðferð veldur.

Í sálfræðilegri (pharmaco-psychological) lyfjarannsókn hjá sjálfboðaliðum komu ekki í ljós nein róandi áhrif af völdum ondansetrons.

Ondansetron hefur ekki áhrif á þéttni prolaktíns í plasma.

QT-lenging

Áhrif ondansetrons á QTc-bilið voru metin í tvíblindri, slembaðri víxlrannsókn, með samanburði við lyfleysu og annað lyf (moxifloxacin), hjá 58 heilbrigðum, fullorðnum körlum og konum. Ondansetronskammtar voru 8 mg og 32 mg, gefnir með innrennsli í bláæð á 15 mínútum. Við stærri rannsóknarskammtinn, 32 mg, var mesti meðalmunur (efri mörk 90% öryggisbils) á QTcF-bili miðað við lyfleysu, 19,6 (21,5) msek., eftir að tillit hafði verið tekið til upphafsgilda. Við lægri rannsóknarskammtinn, 8 mg, var mesti meðalmunur (efri mörk 90% öryggisbils) á QTcF-bili miðað

við lyfleysu, 5,8 (7,8) msek., eftir að tillit hafði verið tekið til upphafsgilda. Í þessari rannsókn voru engar QTcF-mælingar yfir 480 msek og engar lengingar á QTcF yfir 60 msek. Engar marktækar breytingar komu fram á PR- eða QRS-bilum á hjartalínuritum.

Börn

Ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Virgni ondansetrons við að stjórna uppköstum og ógleði af völdum krabbameinslyfjameðferðar var könnuð í tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn á 415 sjúklingum á aldrinum 1 til 18 ára (S3AB3006). Á meðferðardögum fengu sjúklingar annaðhvort 5 mg/m² ondansetron í bláæð + ondansetron 4 mg til inntöku 8-12 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð eða ondansetron 0,45 mg/kg í bláæð + lyfleysu til inntöku 8-12 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð.

Eftir krabbameinslyfjameðferð fengu báðir hópar 4 mg af ondansetron saft tvisvar á dag í 3 daga. Algjör stjórn á uppköstum á versta degi krabbameinslyfjameðferðar var 49% (5 mg/m² í bláæð + 4 mg ondansetron til inntöku) og 41% (0,45 mg/kg í bláæð + lyfleysa til inntöku).

Eftir krabbameinslyfjameðferð fengu báðir hópar 4 mg af ondansetron saft tvisvar á dag í 3 daga. Enginn munur kom fram á milli meðferðarhópanna tveggja hvað varðar tíðni og eðli aukaverkana.

Tvíblind, slembiröðuð samanburðarrannsókn við lyfleysu (S3AB4003) hjá 438 sjúklingum á aldrinum 1 til 17 ára sýndi fram á algjöra stjórn á uppköstum á versta degi krabbameinslyfjameðferðar hjá:

- 73% sjúklinga þegar 5 mg/m² af ondansetroni var gefið í bláæð ásamt 2-4 mg af dexametasóni til inntöku og hjá
- 71% sjúklinga sem fengu 8 mg af ondansetron saft + 2-4 mg af dexametasóni til inntöku á meðferðardögum.

Eftir krabbameinslyfjameðferð fengu báðir hópar 4 mg af ondansetron safti tvisvar á dag í 2 daga. Enginn munur kom fram á milli meðferðarhópanna tveggja hvað varðar tíðni og eðli aukaverkana.

Virgni ondansetrons hjá 75 börnum á aldrinum 6-48 mánaða var könnuð í opinni, einarma rannsókn án samanburðar (S3A40320). Öll börnin fengu þrjá 0,15 mg/kg skammta af ondansetroni í bláæð, gefið 30 mínútum fyrir upphaf krabbameinslyfjameðferðar og svo fjórum og átta klukkustundum eftir fyrsta skammt. Alger stjórnun á uppköstum náðist hjá 56% sjúklinga.

Önnur opin, einarma rannsókn án samanburðar (S3A239) kannaði virkni eins skammts af 0,15 mg/kg ondansetrons í bláæð fylgt eftir með tveimur 4 mg skömmtum af ondansetroni fyrir börn <12 ára og 8 mg skammti fyrir börn ≥12 ára (heildarfjöldi barna n=28). Alger stjórn á uppköstum náðist hjá 42% sjúklinga.

Fyrirbyggjandi gegn ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir

Virgni eins skammts af ondansetroni til varnar ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir var könnuð í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn við lyfleysu hjá 670 börnum á aldrinum 1-24 mánaða (aldur eftir getnað ≥44 vikna, þyngd ≥ 3 kg). Hæfir þátttakendur áttu að undirgangast valkvæða skurðaðgerð með svæfingu og höfðu ASA status ≤III. Stakur 0,1 mg/kg ondansetron skammtur var gefinn innan við 5 mínútum fyrir svæfingu. Hlutfall sjúklinga sem upplifðu að minnsta kosti eitt uppkast á 24 klst. matstímabili var hærra hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu en hjá þeim sem fengu ondansetron (28% á móti 11%, p=0,0001).

Fjórar tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu voru gerðar hjá 1.469 sjúklingum, drengjum og stúlkum (2-12 ára) sem gengust undir svæfingu. Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort stakan skammt af ondansetroni í bláæð (0,1 mg/kg hjá börnum 40 kg eða léttari og 4 mg hjá börnum yfir 40 kg; fjöldi sjúklinga = 735) eða lyfleysu (fjöldi sjúklinga = 734). Rannsóknarlyfið var gefið á minnst 30 sekúndum, rétt fyrir eða strax í upphafi svæfingar. Ondansetron reyndist marktækt árangursríkara en lyfleysa til varnar gegn ógleði og uppköstum. Niðurstöður þessara rannsókna eru teknar saman í töflu 3.

Tafla 3. Fyrirbyggjandi og til meðferðar við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir hjá börnum – svörun við meðferð í 24 klst.

Rannsókn	Endapunktur	Ondansetron (%)	Lyfleysa (%)	p-gildi
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	Engin ógleði	64	51	0,004
S3GT11	Engin uppköst	60	47	0,004

CR = engin uppköst, ekki þörf á annarri meðferð og þátttöku ekki hætt.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku frásogast ondansetron að fullu úr meltingarvegi og umbrotnar við fyrstu umferð um lifur. Hámarksþéttni í plásma, um það bil 30 ng/ml, fæst um það bil 1,5 klst. eftir inntöku 8 mg skammts. Aukning á þéttni ondansetrons við stærri skammta en 8 mg er meiri en sem nemur hlutfallslegri aukningu skammta; sem getur bent til skerðingar á umbrotum við fyrstu umferð um lifur við inntöku stærri skammta.

Meðalaðgengi hjá heilbrigðum karlkyns þátttakendum, eftir inntöku einnar 8 mg töflu, er um það bil 55 til 60%.

Aðgengi eykst lítillega ef lyfið er tekið með mat en verður ekki fyrir áhrifum af sýrubindandi lyfjum.

Rannsóknir hjá heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum hafa sýnt fram á lítils háttar, en ekki klínískt marktæka, aldurstengda aukningu bæði á aðgengi við inntöku (65%) og helmingunartíma (5 klst.) ondansetrons.

Kynbundinn munur kom fram í dreifingu ondansetrons, en hjá konum frásogast lyfið hraðar og í hlutfallslega meira mæli eftir inntöku, ennfremur er úthreinsun hægari og dreifingarrúmmál minna (eftir aðlögun að þyngd).

Dreifing

Dreifing og brotthvarf ondansetrons er svipað eftir inntöku og gjöf í vöðva eða bláæð, með u.þ.b. 3 klst. helmingunartíma brotthvarfs og 140 l dreifingarrúmmál við jafnvægi. Sambærileg þéttni fæst eftir gjöf ondansetrons í vöðva og bláæð.

Umbrot

Próteinbinding ondansetrons er lítil (70-76%). Ekki hefur verið sýnt fram á bein tengsl á milli þéttni í plásma og áhrifa gegn uppköstum. Úthreinsun ondansetrons úr blóðrás verður fyrst og fremst með umbrotum í lifur eftir ýmsum ensímferlum. Innan við 5% af lyfi sem frásogast skilst út óbreytt í þvagi. Vöntun á CYP2D6 ensíminu (debrisokin) hefur engin áhrif á lyfjahvörf ondansetrons. Lyfjahvörf ondansetrons haldast óbreytt við endurtekna skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn og unglingar (1 mánaðar til 17 ára)

Hjá börnum á aldrinum 1-4 mánaða (n=19) sem fóru í skurðaðgerð, var þyngdarjöfnuð úthreinsun um það bil 30% minni en hjá sjúklingum á aldrinum 5 til 24 mánaða (n=22) en sambærileg við sjúklinga á aldrinum 3 til 12 ára. Helmingunartími hjá börnum á aldrinum 1 til 4 mánaða var að meðaltali 6,7 klst. samanborið við 2,9 klst. hjá sjúklingum á aldursbilunum 5 til 24 mánaða og 3 til 12 ára.

Muninn á lyfjahvarfafræðilegum gildum hjá sjúklingum á aldrinum 1 til 4 mánaða má útskýra að hluta til með hærri hlutfalli af heildarlíkamsvökvu nýbura og ungabarna og meira dreifingarrúmmáli fyrir vatnsleysanleg lyf eins og ondansetron.

Hjá börnum á aldrinum 3 til 12 ára sem undirgengust valkvæða skurðaðgerð með svæfingu, voru heildargildi fyrir bæði úthreinsun og dreifingarrúmmál ondansetrons minnkuð í samanburði við gildi hjá fullorðnum sjúklingum. Báðir þættir jukust línulega með þyngd og við 12 ára aldur voru gildin að nálgast þau sem fást hjá ungum fullorðnum. Þegar úthreinsun og dreifingarrúmmál voru jöfnuð við líkamsþyngd voru gildi þessara þátta svipuð milli mismunandi aldurshópa.

Skömmtun samkvæmt þyngd leiðréttir fyrir þessum aldurstengdu breytingum og hefur áhrif er koma jafnvægi á altæka útsetningu hjá börnum.

Greining á lyfjahvörfum var gerð hjá 428 einstaklingum (krabbameinssjúklingum, sjúklingum sem gengist höfðu undir skurðaðgerð og heilbrigðum sjálfboðaliðum) á aldrinum 1 mánaða til 44 ára eftir gjöf á ondansetroni í bláæð. Byggt á gildum rannsóknarinnar var ályktað að altæk útsetning (AUC) fyrir ondansetroni eftir inntöku eða gjöf í bláæð hjá börnum og unglingum væri sambærileg við gildi hjá fullorðnum, ungbörn á aldrinum 1-4 mánaða voru þó undanskilin. Dreifingarrúmmál var háð aldri og var minna hjá fullorðnum en hjá börnum og unglingum. Úthreinsun var háð þyngd en ekki aldri, ungbörn á aldrinum 1-4 mánaða voru þó undanskilin. Ekki er hægt að skera úr um hvort um sé að ræða frekari minnkun á úthreinsun tengt aldri hjá ungbörnum á aldrinum 1-4 mánaða eða hvort þetta er vegna eðlilegs breytileika sem tengist því hve fáir voru rannsakaðir í þessum aldurshópi. Minnkuð úthreinsun er þó ekki klínískt mikilvæg því sjúklingar yngri en 6 mánaða fá aðeins stakan skammt í tengslum við meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð.

Aldraðir

Fyrri I. stigs rannsóknir á heilbrigðum öldruðum sjálfboðaliðum sýndu örlitla aldurstengda minnkun á úthreinsun og lengingu á helmingunartíma ondansetrons. Þó kom fram mikill einstaklingsbundinn breytileiki með verulegri skörun á lyfjahvarfabreytum milli yngri (<65 ára) og eldri (≥65 ára) einstaklinga. Í klínískum rannsóknum á ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfja var enginn heildarmunur á öryggi og verkun hjá yngri og eldri krabbameinssjúklingum sem gæti stutt aðra skömmtun hjá öldruðum.

Byggt á nýrri gögnum um þéttni ondansetrons og líkani fyrir útsetningu og svörun, er spáð meiri áhrifum á QTcF hjá sjúklingum ≥75 ára samanborið við unga fullorðna sjúklinga. Sérstakar skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga eldri en 65 ára og eldri en 75 ára má finna í upplýsingum um lyfjagjöf í bláæð.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-60 ml/mín.) er bæði altæk úthreinsun og dreifingarrúmmál minnkað, sem veldur lítilliga lengri helmingunartíma brotthvarfs (5,4 klst.), sem hefur ekki klíníska merkingu. Rannsókn hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem þörfuðust reglulegrar blóðskilunar (rannsókn á milli skilana) sýndu að lyfjahvörf ondansetrons eftir gjöf í bláæð voru óbreytt.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi er altæk úthreinsun marktækt skert sem veldur lengri helmingunartími brotthvarfs (15-32 klst.) og aðgengi eftir inntöku er u.þ.b. 100% vegna skertra forumbrota.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, byggt á hefðbundnum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Ondansetron og umbrotsefni þess safnast upp í mjólk hjá rottum, mjólkur/plasma hlutfall var 5,2. Ekki

er vitað hvort þessar niðurstöður hafa klíniska þýðingu.

Í rannsókn á einræktuðum jónagöngum úr hjörtum manna reyndist ondansetron geta haft áhrif á umskautun í hjarta með hindrun hERG kalíumganga við klínískt viðeigandi þéttni. Skammtaháð lenging á QT bili hefur komið fram í ítarlegri QT rannsókn hjá sjálfboðaliðum (sjá kafla 5.1 Lyfhrif - „QT-lenging“).

Í rannsókn á þroska fósturvísis-fósturs hjá rottum og kaninum fengu fangfullu dýrin á tímabilinu fyrir líffæramyndunina skammta af ondansetroni til inntöku, allt að 15 mg/kg/sólarhring hjá rottum og 30 mg/kg/sólarhring hjá kaninum. Fyrir utan lítilega skerta þyngdaraukningu hjá móðurinni hjá kaninum komu engin mikilvæg áhrif af ondansetroni fram á móðurdýrin eða á þroska afkvæmanna. Við skammta sem voru 15 mg/kg/sólarhring hjá rottum og 30 mg/kg/sólarhring hjá kaninum var skammturinn hjá rottum 6-faldur og hjá kaninum 24-faldur ráðlagður hámarksskammtur til inntöku fyrir menn, sem er 32 mg/sólarhring samkvæmt líkamsyfirborði. Í rannsóknum á eiturverkunum á þroska fyrir og eftir fæðingu fengu ungafullar rottur skammta af ondansetroni til inntöku sem voru allt að 15 mg/kg/sólarhring frá 17. degi meðgöngu fram að goti á 21. degi. Fyrir utan lítilega skerta þyngdaraukningu hjá móðurinni, komu ekki fram nein áhrif á ungafullar rottur og þroska afkvæmanna fyrir og eftir fæðingu, þar með talið æxlunargetu paraðra dýra í F1 kynslóðinni. Við 15 mg/kg/sólarhring skammt hjá rottum var skammturinn fyrir móðurina um það bil 6-faldur ráðlagður hámarksskammtur til inntöku fyrir menn sem er 32 mg/sólarhring samkvæmt líkamsyfirborði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi

Laktósaeinhýdrat

Magnesiumsterat

Maisssterkja

Filmuhúð:

Hýprómellósi

Makrógól

Títantvíoxíð (E 171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ondansetron Bluefish 4 mg filmuhúðaðar töflur:

PVC/álþynnur í ytri öskju sem inniheldur 5, 10, 15, 30, 50, 60 og 100 töflur.

Ondansetron Bluefish 8 mg filmuhúðaðar töflur.

PVC/álþynnur í ytri öskju sem inniheldur 5, 10, 15, 30, 50, 60 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
100 28 Stokkhólmur
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/12/068/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 11. júlí 2012.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. september 2013.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

9. september 2025.