

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur:

Ondansetron hýdróklóríðtvíhýdrat sem jafngildir 2 mg ondansetron.

Hver lykja með 2 ml inniheldur 4 mg ondansetron.

Hver lykja með 4 ml inniheldur 8 mg ondansetron.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær og litlaus lausn

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fullorðnir

Ondansetron Fresenius Kabi er ætlað til meðferðar við ógleði og uppköstum af völdum frumuskemmandi krabbameinslyfja eða geislameðferðar.

Ondansetron Fresenius Kabi er einnig ætlað sem fyrirbyggjandi meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð.

Börn

Ondansetron Fresenius Kabi er ætlað til meðferðar við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar 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

Til inndælingar í bláæð eða innrennslis í bláæð eftir þynningu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

Ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfja- og geislameðferðar

Fullorðnir

Uppsöluvaldandi áhrif krabbameinsmeðferðar eru breytileg og fara eftir skömmtum og samsetningu krabbameinslyfja- og geislameðferðar. Íkomuleið og skammtur Ondansetron Fresenius Kabi á að vera sveigjanlegt á skammtabilinu 8-32 mg á dag og valið eins og sýnt er hér á eftir.

Uppsöluvaldandi krabbameinslyfja- og geislameðferð

Sjúklingar sem fá uppsöluvaldandi krabbameinslyfja- eða geislameðferð geta fengið ondansetron í bláæð eða til inntöku.

Ráðlagður skammtur af ondansetroni í bláæð er 8 mg sem gefinn er með hægri inndælingu á a.m.k. 30 sekúndum rétt fyrir meðferð.

Gjöf til inntöku eða í endaparm er ráðlögð til varnar seinkuðum eða langvarandi uppköstum eftir fyrstu 24 klukkustundirnar.

Sjá SmPC fyrir ondansetron töflur og stíla fyrir gjöf til inntöku og í endaparm.

Mjög uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð t.d. stórir skammtar af cisplatini

Ondansetron Fresenius Kabi má gefa með stökum 8 mg skammti í bláæð rétt fyrir krabbameinslyfjameðferð. Skammta ondansetrons stærri en 8 mg og að hámarki 16 mg má aðeins gefa með innrennsli eftir þynningu með 50 til 100 ml af saltvatni eða annarri innrennslislausn sem hentar og gefa með innrennsli í bláæð á a.m.k. 15 mínútum. Ekki má gefa stakan skammt stærri en 16 mg vegna hættu á skammtaháðri QT lengingu (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.1).

Til að ráða bót á mjög uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferð eru 8 mg gefin með hægri inndælingu í bláæð á að.m.k. 30 sekúndum fylgt eftir með tveimur 8 mg skömmtum til viðbótar í bláæð með a.m.k. 4 klst. millibili eða með stöðugu 1 mg/klst. innrennsli í allt að 24 klst.

Áhrif Ondansetron Fresenius Kabi má auka vegna mjög uppsöluvaldandi krabbameinslyfjameðferðar með því að bæta stökum 20 mg skammti af dexametasonnatríumfosfati við, fyrir krabbameinslyfjameðferð.

Gjöf til inntöku eða í endaparm er ráðlögð til varnar seinkuðum eða langvarandi uppköstum eftir fyrstu 24 klukkustundirnar.

Sjá SmPC fyrir ondansetron töflur og stíla, fyrir gjöf til inntöku og í endaparm.

Börn

Ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar hjá börnum 6 mánaða og eldri og unglingum:

Skammt til meðferðar við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar er hægt að reikna út frá líkamsyfirborði eða þyngd – sjá hér á eftir. Í klínískum rannsóknum hjá börnum var ondansetron gefið með innrennsli í bláæð þynnt með 25 til 50 ml af saltvatni eða annarri innrennslislausn sem hentar (sjá kafla 6.6) og gefa með innrennsli í bláæð á a.m.k. 15 mínútum.

Skammtar byggðir á þyngd leiða til stærri heildarsólarhringsskammta en skammtar samkvæmt líkamsyfirborði (sjá kafla 4.4)

Ondansetron Fresenius Kabi á að þynna í 5% dextrósa eða 0,9% natríum klóríði eða annarri innrennslislausn sem hentar (sjá kafla 6.6.) og gefa með innrennsli í bláæð á a.m.k. 15 mínútum.

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um notkun Ondansetron Fresenius Kabi sem fyrirbyggjandi meðferð vegna seinkaðra eða langvarandi uppkasta af völdum krabbameinslyfjameðferðar.

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um notkun Ondansetron Fresenius Kabi vegna ógleði og uppkasta eftir geislameðferð hjá börnum.

Skammtar samkvæmt líkamsyfirborði:

Ondansetron Fresenius Kabi á að gefa rétt fyrir krabbameinslyfjameðferð sem stakan 5 mg/m² skammt í bláæð. Skammtar í bláæð mega ekki vera stærri en 8 mg.

Hefja má notkun skammta til inntöku 12 klukkustundum síðar og má halda henni áfram í allt að 5 daga. Sjá töflu 1 hér á eftir.

Heildarskammtur á sólarhring (gefinn í tveimur aðskildum skömmtum) má ekki vera stærri en skammtur hjá fullorðnum sem er 32 mg.

Tafla 1: Skammtar samkvæmt líkamsyfirborði við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar - Börn 6 mánaða og eldri og unglingar^a

Líkamsyfirborð	Dagur 1 ^b	Dagar 2-6 ^c
< 0,6 m ²	5 mg/m ² í bláæð og síðan	2 mg mixtúra á 12 klst.

	2 mg mixtúra eftir 12 klst.	fresti
≥ 0,6 m ² til ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² í bláæð og síðan 4 mg mixtúra eða tafla eftir 12 klst.	4 mg mixtúra eða tafla á 12 klst. fresti
>1,2 m ²	5 mg/m ² í bláæð eða 8 mg í bláæð og síðan 8 mg mixtúra eða tafla eftir 12 klst.	8 mg mixtúra eða tafla á 12 klst. fresti

^a Ekki er víst að öll lyfjaform séu fánæg.

^b Skammtur í bláæð má ekki vera stærri en 8 mg.

^c Heildarskammtur á sólarhring (gefinn í tveimur aðskildum skömmtum) má ekki vera stærri en skammtur hjá fullorðnum sem er 32 mg.

Skammtar samkvæmt líkamsþyngd:

Skammtar samkvæmt þyngd leiða til stærri heildarsólarhringsskammta en skammtar samkvæmt líkamsyfirborði (sjá kafla 4.4).

Ondansetron Fresenius Kabi á að gefa sem stakan 0,15 mg/kg skammt í bláæð rétt fyrir krabbameinslyfjameðferð. Stakur skammtur í bláæð má ekki vera stærri en 8 mg.

Tvo skammta til viðbótar má gefa í bláæð með 4 klst. millibili. Heildarskammtur á sólarhring (gefinn í tveimur aðskildum skömmtum) má ekki vera stærri en skammtur hjá fullorðnum sem er 32 mg.

Hefja má notkun skammta til inntöku 12 klukkustundum síðar og má halda henni áfram í allt að 5 daga. Sjá töflu 2 hér á eftir.

Tafla 2: Skammtar samkvæmt líkamsþyngd við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar – Börn 6 mánaða og eldri og unglingar^a

Þyngd	Dagur 1 ^{b,c}	Dagar 2-6 ^c
≤ 10 kg	Allt að 3 skammtar, 0,15 mg/kg í bláæð á 4 klst. fresti.	2 mg mixtúra á 12 klst. fresti
> 10 kg	Allt að 3 skammtar, 0,15 mg/kg í bláæð á 4 klst. fresti.	4 mg mixtúra eða tafla á 12 klst. fresti

^a Ekki er víst að öll lyfjaform séu fánæg.

^b Skammtur í bláæð má ekki vera stærri en 8 mg.

^c Heildarskammtur á sólarhring (gefinn í tveimur aðskildum skömmtum) má ekki vera stærri en skammtur hjá fullorðnum sem er 32 mg.

Aldraðir

Hjá sjúklingum 65 til 74 ára má fylgja skammtaáætlun fyrir fullorðna. Alla skammta í bláæð á að þynna með 50-100 ml af saltvatni eða annarri innrennslislausn sem hentar (sjá kafla 6.6) og gefa með innrennsli í bláæð á a.m.k. 15 mínútum.

Hjá sjúklingum 75 ára og eldri má upphafsskammtur Ondansetron Fresenius Kabi ekki vera stærri en 8 mg. Alla skammta í bláæð á að þynna með 50-100 ml af saltvatni innrennslislausn eða annarri innrennslislausn sem hentar (sjá kafla 6.6) og gefa með innrennsli í bláæð á a.m.k. 15 mínútum.

Upphafsskammtinum 8 mg má fylgja eftir með tveimur 8 mg skömmtum í bláæð til viðbótar með 15 mínútna innrennsli og gefa með minnst 4 klst. millibili (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum, tíðni skammta eða íkomuleið.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarástarfsemi er úthreinsun Ondansetron Fresenius Kabi verulega skert og helmingunartíminn í plasma marktækt lengri. Hjá þessum sjúklingum má heildarskammtur á sólarhring ekki vera stærri en 8 mg.

Sjúklingar með léleg spartein/debrisoquin umbrot

Helmingunartími brotthvarfs ondansetrons breytist ekki hjá sjúklingum með léleg umbrot sparteins og debrisoquins. Við endurtekna skammta verður útsetning því ekki önnur hjá þessum sjúklingum en hjá almenningi. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum eða tíðni skammta.

Ógleði og uppköst eftir skurðaðgerð

Fullorðnir

Fyrirbyggjandi við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð

Ráðlagður skammtur Ondansetron Fresenius Kabi sem fyrirbyggjandi meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð er 4 mg með hægri inndælingu í bláæð á minnst 30 sekúndum við innleiðingu svæfingar.

Meðferð við staðfestri ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð

Ráðlagður skammtur við staðfestri ógleði og uppköstum er stakur 4 mg skammtur gefinn með hægri inndælingu á minnst 30 sekúndum.

Börn

Ógleði og uppköst eftir skurðaðgerð hjá börnum 1 mánaða og eldri og unglingum

Fyrirbyggjandi við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð hjá börnum sem hafa gengist undir skurðaðgerð í svæfingu, má gefa stakan 0,1 mg/kg skammt af Ondansetron Fresenius Kabi að hámarki 4 mg með hægri inndælingu (a.m.k. á 30 sekúndum) annaðhvort fyrir eða eftir innleiðslu svæfingar.

Meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð hjá börnum sem hafa gengist undir skurðaðgerð í svæfingu, má gefa stakan 0,1 mg/kg skammt af Ondansetron Fresenius Kabi að hámarki 4 mg með hægri inndælingu (a.m.k. á 30 sekúndum).

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ondansetron Fresenius Kabi við uppköstum hjá börnum yngri en 2 ára.

Aldraðir

Reynsla af notkun Ondansetron Fresenius Kabi sem fyrirbyggjandi eða til meðferðar við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð hjá öldruðum er takmörkuð. Sjúklingar eldri en 65 ára í krabbameinslyfjameðferð þola hins vegar ondansetron vel.

Sérstakir hópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum, tíðni skammta eða íkomuleið.

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Hjá sjúklingum með meðalskerta eða verulega skerta lifrarástarfsemi er úthreinsun ondansetrons verulega skert og helmingunartíminn í plasma marktækt lengri. Hjá þessum sjúklingum má heildarskammtur á sólarhring (til inntöku eða í bláæð) ekki vera stærri en 8 mg.

Sjúklingar með léleg spartein/debrisoquin umbrot

Helmingunartími brotthvarfs ondansetrons breytist ekki hjá sjúklingum sem eru með léleg umbrot sparteins og debrisoquins. Við endurtekna skammta verður útsetning því ekki önnur hjá þessum sjúklingum en hjá almenningi. Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum eða tíðni skammta.

4.3 Frábendingar

Samhliðanotkun apómorfíns (sjá kafla 4.5).

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum með ofnæmi fyrir öðrum sértækum 5HT₃viðtakablokkum.

Meðferð vegna viðbragða frá öndunarfærum á að vera samkvæmt einkennum og læknar eiga að fylgjast með þeim þar sem þau geta verið undanfari 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. Fordast skal notkun ondansetrons hjá sjúklingum með meðfætt heilkenni QT lengingar. Gæta á varúðar þegar ondansetron er gefið sjúklingum sem eru með eða eru í hættu á QT lengingu þ.m.t. sjúklingar með röskun á blóðsöltum, hjartabilun, hægláttartruflanir eða sjúklingar sem nota önnur lyf sem valda lengingu á QT bili eða röskun 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 einkennum fram strax eftir gjöf ondansetrons. Gera skal sjúklingum grein fyrir merkjum og einkennum hjartavöðvablóðþurrðar.

Leiðrétta skal blóðkalíum- og blóðmagnésíumlækkun áður en ondansetron er gefið.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá serótónínheilkenni (m.a. breytt andlegt ástand, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu og tauga- og vöðvatruflanir) við samhliða notkun ondansetrons og annarra serótónínvirkra lyfja (þ.m.t. sértækir serótónínupptökuhemlar (SSRI) og serótónín-noradrenalinendurpöktökuhemlar (SNRI)). Ef samhliða meðferð með ondansetroni og öðrum serótónínvirkum lyfjum er nauðsynleg er ráðlagt að fylgjast náið með sjúklingnum.

Þar sem ondansetron lengir þann tíma sem tekur innihald meltingarveggar að fara um ristil á að fylgjast náið með sjúklingum með einkennum meðalbráðrar garnarstíflu.

Hjá sjúklingum sem gengist hafa undir hálskirtlatöku getur fyrirbyggjandi meðferð við ógleði og uppköstum með ondansetroni leynt duldu blæðingum. Því á að fylgjast náið með þessum sjúklingum eftir gjöf ondansetrons.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri lykju, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Börn

Fylgjast á náið með börnum sem fá ondansetron ásamt krabbameinslyfjum sem hafa eiturverkanir á lifur með tilliti til skertrar lifrarstarfsemi.

Ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Ef skammturinn er reiknaður út frá líkamsþyngd og gefinn í þrjú skipti með 4 klst. millibili verður heildarsólarhringsskammturinn stærri en ef stakur 5 mg/m² skammtur er gefinn og honum fylgt eftir með skömmtum til inntöku. Samanburður á verkun sem fæst með þessum tveimur mismunandi útreikningum hefur ekki verið gerður í klínískum rannsóknum. Samanburður milli rannsókna bendir til þess að sama verkun fáið með báðum skammtaáætlunum (sjá kafla 5.1).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekkert bendir til þess að ondansetron hvetji eða hamli umbrot annarra lyfja sem gefin eru samhliða. Sértækar rannsóknir hafa sýnt að ondansetron milliverkar ekki við alkóhól, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morfín, lidocain, thiopental eða propofol.

Ondansetron umbrotnar fyrir tilstilli nokkurra cytókróm P450-ensíma í lifur: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Ensímhömlun eða skert virkni eins ensíms (t.d. arfgengur skortur CYP2D6) er yfirleitt bætt upp af öðrum ensímum og engin eða takmörkuð breyting er á heildarúthreinsun ondansetrons og ekki þarf að breyta skömmtum.

Gæta á varúðar við notkun ondansetrons samhliða lyfjum sem geta lengt QT bil og/eða valdið röskun á blóðsöltum. (Sjá kafla 4.4).

Notkun Ondansetron Fresenius Kabi samhliða lyfjum sem lengja QT bil geta valdið frekari QT lengingu. Notkun ondansetrons samhliða lyfjum sem hafa eiturverkun á hjarta (t.d. anthracyclin (eins og doxorubicin, daunorubicin) eða trastuzimab), sýklalyf (eins og erythromycin), sveppalyf (eins og ketoconazol), lyf við hjartsláttartruflunum (t.d. amiodaron) og beta-blokkar (eins og atenolol eða timolol) geta aukið hættu hjartsláttartruflunum (sjá kafla 4.4).

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá serótónínheilkenni (m.a. breytt andlegt ástand, óstöðugleiki í ósjálfráða taugakerfinu og tauga- og vöðvatruflanir) við notkun ondansetrons samhliða öðrum serótónínvirkum lyfjum, (þ.m.t. SSRI og SNRI) (Sjá kafla 4.4).

Apómorfín

Samkvæmt skýrslum um alvarlegan lágþrýsting og meðvitundarleysi þegar ondansetron var gefið ásamt apómorfínhýdróklóríði má ekki nota apómorfín samhliða.

Phenytoin, carbamazepin og rifampicín

Hjá sjúklingum sem fengu öfluga CYP3A4 virkja (þ.e. phenytoin, carbamazepin og rifampicin) jókst úthreinsun ondansetrons við inntöku og þéttni ondansetrons í blóði minnkaði.

Tramadol

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar eiga að íhuga notkun getnaðarvarnar.

Meðganga

Byggt á reynslu úr faraldsfræðirannsóknum hjá mönnum leikur grunur á að ondansetron valdi vansköpun munns og andlits þegar það er notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Í ferilrannsókn á 1,8 milljón þungunum var notkun ondansetrons á fyrsta þriðjungi meðgöngu tengd aukinni áhættu á skarði í vör/klofnum gómi (3 tilvik til viðbótar á hverjar 10.000 konur sem fengu meðferð; leiðrétt hlutfallsleg áhætta, 1,24, (95% CI 1,03-1,48)).

Fyrirliggjandi faraldsfræðirannsóknir 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.

Brjóstagjöf

Prófanir hafa sýnt að ondansetron skilst út í mjólk hjá mjólkandi dýrum. Þess vegna er konum sem fá ondansetron ráðið frá því að vera með barn á brjósti.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Hughreyfiprófanir sýndu að ondansetron skerðir ekki færni og er ekki slævandi. Ekki er gert ráð fyrir skaðlegum áhrifum á þessa hæfni miðað við lyfjafræði ondansetrons.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar hér á eftir samkvæmt líffæraflokkum og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: 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 $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki

þekkt (ekki hægt að áætla tíðni ú frá fyrirbyggjandi gögnum). Flokkun mjög algengra, algengra og sjaldgæfra aukaverkana er yfirleitt byggð á niðurstöðum klínískra rannsókna. Tekið var tillit til tíðni í lyfleysuhópum. Mjög sjaldgæfar aukaverkanir og þær sem koma örsjaldan fyrir eru yfirleitt byggðar á upplýsingum eftir markaðssetningu.

Gert er ráð fyrir eftirfarandi tíðni við hefðbundna ráðlagða skammta af ondansetroni samkvæmt ábendingu og lyfjaformi. Aukaverkanir hjá börnum og unglingum voru svipaðar og hjá fullorðnum.

Mjög algengar ≥1/10	Algengar ≥1/100 til <1/10	Sjaldgæfar ≥1/1.000 til <1/100	Mjög sjaldgæfar ≥1/10.000 til <1/1.000	Koma örsjaldan fyrir <1/10.000	Tíðni ekki þekkt
Önæmiskerfi					
			Skyndileg og stundum alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi ¹		
Taugakerfi					
Höfuðverkur		Flog. Erfiðleikar við hreyfingar (þ.m.t. utanstrýtuviðbrögð eins og truflun á vöðvaspennu, augnvöðvakreppa og hreyfibilun) ²	Sundl við hraða gjöf í bláæð		
Augu					
			Tímabundnar sjóntruflanir (t.d. þokusýn), aðallega meðan á gjöf í bláæð stendur	Tímabundin blinda, aðallega meðan á gjöf í bláæð stendur ³ .	
Hjarta					
		Hjartsláttartruflanir, brjóstverkur með eða án ST-lækkunar, hægtaktur	QTc lenging (m.a. Torsade de Pointes)		Hjartavöðva-blóðþurrð (sjá kafla 4.4)
Æðar					
	Hitatilfinning eða andlitsroði	Lágþrýstingu			
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti					
		Hiksti			
Meltingarfæri					
	Hægðatregða				
Lifur og gall					
		Einkennalaus hækkun á niðurstöðum lifrarprófa ⁴			
Húð og undirhúð					
				Eitrunarhúðútbrot (þ.m.t. húðþekju-drepslos)	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað					

<u>Mjög algengar</u> ≥1/10	<u>Algengar</u> ≥1/100 til <1/10	<u>Sjaldgæfar</u> ≥1/1.000 til <1/100	<u>Mjög sjaldgæfar</u> ≥1/10.000 til <1/1.000	<u>Koma örsjaldan fyrir</u> <1/10.000	<u>Tíðni ekki þekkt</u>
	Staðbundin viðbrögð á stungustað eftir gjöf í bláæð – sérstaklega við endurtekna gjöf				

¹ Bráðaofnæmiskast getur verið lífshættulegt. Ofnæmisviðbrögð get einnig komið fram hjá sjúklingum sem hafa fengið þessi einkenni með öðrum sértækum 5HT₃ viðtakahemlum.

² Hafa komið fram án óyggjandi vísbendinga um varanlegar klínískar afleiðingar.

³ Í flestum tilvikum er greint var frá blindu gekk hún til baka á innan við 20 mínútum. Flestir sjúklinganna höfðu fengið krabbameinslyf sem innihélt cisplatín. Í sumum tilvikum var greint frá tímabundinni blindu sem átti upptök í heilaberki.

⁴ Þetta var algengara hjá sjúklingum sem voru í krabbameinslyfjameðferð með cisplatíni.

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 Ofskömmun

Einkenni og teikn

Reynsla af ofskömmun ondansetrons 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 æða- og skreyjtaugarviðbrögð með tímabundnu 2. stigs gáttasleglarofi.

Ondansetron veldur skammtaháðri lengingu á QT bili. Við ofskömmun er ráðlagt að fylgjast með hjartalínuriti.

Börn

Greint hefur verið frá tilvikum hjá börnum sem samræmast serótónínheilkenni eftir að ungbörn eða börn 12 mánaða til 2 ára hafa í ógáti fengið of stóra skammta af ondansetroni (áætluð inntaka meiri en 4 mg/kg).

Meðferð

Ekkert sérstakt mótefni er til fyrir ondansetron. Við grun um ofskömmun á því að veita einkenna- og stuðningsmeðferð eftir því sem við á.

Notkun ippecacuanha við ofskömmun er ekki ráðlögð þar sem ólíklegt er að sjúklingar bregðist við því vegna uppsöluhemjandi eiginleika ondansetrons.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

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

Ondansetron er öflugur, afar sértækur 5HT₃-viðtakablokki.

Nákvæmur verkunarháttur við stjórn á ógleði og uppköstum er ekki þekktur. Hugsanlega valda krabbameinslyf og geislameðferð losun 5HT í smáþörmum og valda ógleði með því að virkja aðliggjandi skreyjtaugar um 5-HT₃ viðtaka. Ondansetron hindrar þessi viðbrögð. Virkjun aðliggjandi skreyjtaugar getur einnig valdið losun 5-HT í aftasta reit (area postrema) (á botni fjórða heilahólfs), sem getur valdið uppköstum gegnum miðlæga virkni. Áhrif ondansetrons eru líklega vegna hömlunar á 5-HT₃ viðtökum á taugafrumum sem eru bæði í útlæga taugakerfinu og miðtaugakerfinu. Verkunarháttur við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir er ekki þekktur en getur verið sá sami og við ógleði og uppköstum sem krabbameinslyfjameðferð veldur.

Ondansetron breytir ekki plasmabéttni prolactins.

Hlutverk ondansetron við uppköst sem verða af völdum óþróata hefur ekki enn verið staðfest.

Áhrif ondansetrons á QTc bil voru metin í tvíblindri, slembaðri víxlrannsókn með samanburði við lyfleysu og annað lyf (moxifloxacin) hjá 58 heilbrigðum fullorðnum körlum og konum.

Skammtar ondansetrons 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 minni 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 rannsókninni voru engar QTcF-mælingar yfir 480 msek. og engin QTcF lenging yfir 60 msek. Engar marktækar breytingar komu fram á PR- eða QRS bili á hjartalínuriti.

Börn

Ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðar

Verkun ondansetrons við ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfjameðferðar var metin í tvíblindri, slembaðri rannsókn hjá 415 sjúklingum 1-18 ára (S3AB3006). Dagana sem krabbameinslyfjameðferð var gefin fengu sjúklingarnir annaðhvort ondansetron 5 mg/m² í bláæð og ondansetron 4 mg til inntöku 8-12 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð eða ondansetron 0,45 mg/kg í bláæð og lyfleysu til inntöku 8-12 klst. eftir krabbameinslyfjameðferð. Eftir krabbameinslyfjameðferð fengu báðir hópar 4 mg af ondansetron mixtúru tvisvar á dag í 3 daga. Á verstu dögum krabbameinslyfjameðferðar tókst algjörlega að fyrirbyggja uppköst hjá 49% (5 mg/m² í bláæð og ondansetron 4 mg til inntöku) og 41% (0,45 mg/kg í bláæð og lyfleysa til inntöku). Enginn munur var á meðferðarhópunum með tilliti til tíðni og eðlis aukaverkana.

Tvíblind slembuð samanburðarrannsókn með lyfleysu (S3AB4003) með 438 sjúklingum 1-17 ára sýndi að á verstu dögum krabbameinslyfjameðferðar tókst algjörlega að fyrirbyggja uppköst hjá:

- 73% sjúklinga þegar ondansetron var gefið í bláæð í 5 mg/m² skammti ásamt 2 til 4 mg af dexametasoni til inntöku.
- 71% sjúklinga þegar ondansetron var gefið sem mixtúra í 8 mg skammti ásamt 2 til 4 mg af dexametasoni til inntöku dagana sem krabbameinslyfjameðferð var gefin.

Eftir krabbameinslyfjameðferð fengu báðir hópar 4 mg af ondansetron mixtúru tvisvar á dag í 2 daga. Enginn munur var á meðferðarhópunum með tilliti til tíðni og eðlis aukaverkana.

Áhrif ondansetrons voru metin hjá 75 börnum 6 til 48 mánaða í opinni einarma rannsókn án samanburðar (S3A40320). Öll börnin fengu þrjá 0,15 mg/kg skammt af ondansetroni í bláæð 30 mínútum áður en krabbameinslyfjameðferðin hófst og síðan 4 og 8 klst. eftir fyrsta skammtinn. Hjá 56% sjúklinganna tókst algjörlega að fyrirbyggja uppköst.

Í annarri opinni einarma rannsókn án samanburðar (S3A239) voru áhrif ondansetrons könnuð eftir einn 0,15 mg/kg skammt í bláæð sem fylgt var eftir með tveimur 4 mg skömmtum af ondansetroni til inntöku hjá börnum yngri en 12 ára og 8 mg hjá börnum 12 ára og eldri (heildarfjöldi barna, n=28). Hjá 42% sjúklinganna tókst algjörlega að fyrirbyggja uppköst.

Ógleði og uppköst eftir skurðaðgerð

Áhrif staks skammts af ondansetroni til varnar ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerðir voru metin í slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá 670 börnum 1-24 mánaða (aldur frá getnaði ≥ 44 vikur, þyngd ≥ 3 kg). Þátttakendur gengust undir valkvæðar skurðaðgerðir í svæfingu og voru með ASA-stig $\leq III$. Stakur skammtur af ondansetroni 0,1 mg/kg var gefinn innan við 5 mínútum eftir innleiðslu svæfingar. Hlutfall sjúklinga sem kastaði upp minnst einu sinni á 24 klst. tímabilinu sem einkenni voru metin (ITT) var hærra hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu en hjá þeim sem fengu ondansetron (28% samanborið við 11%, $p < 0,0001$).

Fjórar tvíblindar samanburðarrannsóknir með 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 ógleði og uppköstum. Niðurstöður þessara rannsókna eru teknar saman í töflu 3.

Tafla 3: Fyrirbyggjandi og til meðferðar við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð hjá börnum - Svörun við meðferð í 24 klst.

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Endurteknir skammtar hafa ekki áhrif á lyfjahvörf ondansetron. Bein tengsl plasmabéttni og uppsöluhemjandi áhrifa hafa ekki verið staðfest.

Frásög

Ondansetron 4 mg með innrennsli í bláæð á 5 mínútum leiddi til hámarksplasmabéttni sem er u.þ.b. 65 ng/ml.

Dreifing

Dreifing og brotthvarf ondansetrons eftir inntöku, gjöf í vöðva og í bláæð er sambærilegt, með dreifingarrúmmál við jafnvægi 140 lítra. Altæk útsetning er jafngild eftir gjöf ondansetrons í vöðva og í bláæð.

Ondansetron er ekki mikið próteinbundið (70-76%).

Umbrot

Úthreinsun ondansetrons úr blóðrás er aðallega með umbrotum í lifur gegnum fjölda ensímferla. Þótt ensímið CYP2D6 (debrisoquin fjölbreytni) sé ekki til staðar hefur það engin áhrif á lyfjahvörf ondansetrons.

Brotthvarf

Innan við 5% af þeim skammti sem frásogast skilst út á óbreyttu formi með þvagi. Helmingunartími brotthvarfs er u.þ.b. 3 klst.

Sérstakir hópar

Kynjamunur

Munur var á kynjum með tilliti til dreifingar og brotthvarfs ondansetrons, hjá konum var hraði meiri sem og umfang frásogs eftir inntöku skammts og altæk úthreinsun og dreifingarrúmmál minna (aðlagð að þyngd).

Börn og unglingar (1 mánaða til 17 ára)

Hjá börnum 1-4 mánaða (n=19) sem gengust undir skurðaðgerð var úthreinsun miðað við þyngd um það bil 30% minni en hjá sjúklingum 5-24 mánaða (n=22) en sambærileg við sjúklinga 3-12 ára. Helmingunartími hjá börnum 1-4 mánaða var að meðaltali 6,7 klst. samanborið við 2,9 klst. hjá sjúklingum 5-24 mánaða og 3-12 ára. Muninn á lyfjahvarfagildum má útskýra að hluta til með herra hlutfalli heildarlíkamsvökva hjá nýburum og ungbörnum (1-4 mánaða) og þar með meira dreifingarrúmmáli fyrir vatnsleysanleg lyf eins og ondansetron.

Hjá börnum 3-12 ára sem gengust undir 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 gildi hjá yngri fullorðnum. Þegar úthreinsun og dreifingarrúmmál voru miðuð út frá líkamsþyngd voru gildi þessara þátta svipuð hjá öllum aldurshópum. Skömmtnun samkvæmt þyngd bætir upp aldurstengdar breytingar og er árangursrík við að koma jafnvægi á altæka útsetningu hjá börnum.

Greining á lyfjavörfum 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 æð. 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 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 1-4 mánaða voru þó undanskilin. Erfitt er að skera úr um hvort um sé að ræða frekari minnkun á úthreinsun tengt aldri hjá ungbörnum 1-4 mánaða eða hvort þetta sé vegna eðlilegs breytileika sem tengist því hve fáir voru rannsakaðir í þessum aldurshóp. Þar sem sjúklingar yngri en 6 mánaða fá aðeins stakan skammt í tengslum við meðferð við ógleði og uppköstum eftir skurðaðgerð er ekki líklegt að minnkuð úthreinsun skipti máli klínískt.

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 hjá yngri (<65 ára) og eldri (≥65 ára) einstaklingum og enginn heildarmunur var á öryggi og verkun hjá yngri og eldri krabbameins-sjúklingum í klínískum rannsóknum á ógleði og uppköstum af völdum krabbameinslyfja sem gæti stutt aðra skömmtnun hjá öldruðum. Byggt á nýlegum ondansetron líkönum fyrir plasmabéttni og útsetningu/svörun er gert ráð fyrir meiri áhrifum á QTcF hjá sjúklingum ≥75 ára en yngri fullorðnum sjúklingum. Sérstakar upplýsingar um skammta fyrir gjöf í bláæð eru fyrir sjúklinga sem eru eldri en 65 ára og eldri en 75 ára (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun 15-60 ml/mín.) minnka bæði altæk úthreinsun og dreifingarrúmmál við gjöf ondansetrons í bláæð, sem veldur lítið eitt lengri helmingunartíma brotthvarfs (5,4 klst.), en sem hefur ekki klíníska þýðingu. Rannsókn hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi sem þurftu á reglulegri blóðskilun að halda hafa sýnt að lyfjavörf ondansetrons eru að mestu óbreytt eftir gjöf í bláæð.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi er altæk úthreinsun töluvert skert, sem veldur lengri helmingunartíma brotthvarfs (15-32 klst.).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

Ondansetron og umbrotsefni þess söfnuðust fyrir í mjólk hjá rottum, mjólk/plasma-hlutfall 5,2:1.

Í rannsókn á einræktuðum jónagöngum úr hjörtum manna reyndist ondansetron geta haft áhrif á umskautun í hjarta með hindrun HERG kalíumganga. Klínísk þýðing er ekki þekkt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Natríumsítrattvíhýdrat,
Sítrónusýrueinhýdrat
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki á að gefa Ondansetron Fresenius Kabi inndælingu með sömu sprautu eða innrennsli og önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

Órofið

4 ár

Inndæling

Lyfið á að nota strax eftir að umbúðir hafa verið rofnar.

Innrennsli

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 48 klst. við 25°C með lausnunum sem tilgreindar eru í kafla 6.6.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda og á yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2 til 8°C nema þynning hafi farið fram með smitgát við fullgiltar aðstæður.

Geymið þynntu lausnina varða gegn ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið lykjurnar í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lykjur úr gleri tegund I

2 ml

Pakkningar: 1, 5 og 10 lykjur.

4 ml

Pakkningar: 1, 5 og 10 lykjur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml má þynna með eftirtöldum innrennslislausnum:

Natríumklóríð 9 mg/ml (0,9 % w/v) lausn

Glúkósi 50 mg/ml (5 % w/v) lausn

Mannítól 100 mg/ml (10 % w/v) s lausn

Ringer lactat lausn

Geymið þynntu lausnina varða gegn ljósi.

Athugið

Ondansetron Fresenius Kabi lykjur á ekki að gufusæfa.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Fresenius Kabi AB

Rapsgatan 7

751 74 Uppsala

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/22/028/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 10. mars 2022.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

7. apríl 2022.