

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 ondansetronhýdróklóríð).

Ondansetron Bluefish 8 mg filmuhúðaðar töflur.

Hver tafla inniheldur 8 mg af ondansetroni (sem ondansetronhýdróklóríð).

Hjálparefni:

Hver 4 mg tafla inniheldur 46 mg af mjólkursykri (laktósaeinhýdrat).

Hver 8 mg tafla inniheldur 92 mg af mjólkursykri (laktósaeinhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ondansetron Bluefish 4 mg töflur:

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur merktar með “4” á annarri hliðinni og ómerktar á hinn hliðinni.

Ondansetron Bluefish 8 mg töflur:

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar filmuhúðaðar töflur merktar með “8” á annarri hliðinni og ómerktar með deilistriki á hinn hliðinni.

Skoran í töflunni er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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, tölum 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 \geq 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 heildardagsskammta 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 (Tafla 1).

Heildardagsskammtur má ekki vera stærri en fullorðinsskammtur, sem er 32 mg.

Tafla 1: Skammtar reiknaðir út frá líkamsyfirborði (BSA) við krabbameinslyfjameðferð – börn \geq 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 Heildardagsskammturinn má ekki fara yfir fullorðinsskammt, sem er 32 mg.

Skömmun eftir líkamsþyngd

Skammtar reiknaðir út frá líkamsþyngd gefa stærri heildardagsskammt 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 bláæð með 4 klukkustunda millibili. Heildardagsskammturinn 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 (Tafla 2).

Tafla 2: Skammtar reiknaðir út frá líkamsþyngd við krabbameinslyfjameðferð – börn > 6 mánaða og unglingar

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

Úthreinsun ondansetrons er talsvert minni og helmingunartími í sermi talsvert lengri hjá einstaklingum með miðlungi mikla eða verulega skerðingu á lifrarástarfsemi. Hjá slíkum sjúklingum á heildardagsskammtur 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 hjálparefnum 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 læknar að vera sérstaklega vakandi fyrir þeim sem undanfara ofnæmisviðbragða.

Hjá sjúklingum sem fengið hafa ondansetron hefur sjaldan verið tilkynnt um breytingar á hjartalínuriti sem eru tímabundnar, þ.m.t. lengingu á QT-bili. Eftir markaðssetningu hefur ennfremur verið greint frá tilvikum þar sem „Torsade de Pointes“ kom fram hjá sjúklingum sem notuðu ondansetron. Gæta skal varúðar við notkun ondansetrons hjá sjúklingum sem eru með, eða gætu þróað með sér, lengingu á QT-bili. Þetta á við um sjúklinga með truflun á blóðsöltum, hjá sjúklingum með meðfædda lengingu á QT-bili eða hjá sjúklingum sem nota önnur lyf sem valda lengingu á QT-bili. Því á að gæta varúðar hjá sjúklingum með hjartsláttartruflanir eða leiðnitruflanir í hjarta, hjá sjúklingum sem nota lyf við hjartsláttartruflunum eða beta-blokka og hjá sjúklingum með verulega truflun 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.

Vegna þess að ondansetron lengir þann tíma sem tekur innihald meltingarvegarins að fara um ristilinn skal hafa eftirlit með sjúklingum sem hafa einkenni um tiltölulega bráða (subacute) stíflu í meltingarvegi, 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 og unglingar:

Fylgjast skal náð með skerðingu á lifrarstarfsemi hjá börnum og unglingum 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 heildardagsskammturinn 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. Váxlrannsóknir benda til svipaðra áhrifa fyrir báðar meðferðarleiðir (sjá kafla 5.1).

Ondansetron inniheldur mjólkursykur (laktósaeinhýdrat). Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasapurrd eða glúkósa-galaktósavanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar 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, morfín, lignocain, thiopental eða propofol.

Ondansetron er umbrotið af mörgum cytochrom P-450 ensímum í lifur: CYP3A4, CYP2D6 og CYP1A2. Vegna fjölda ensímanna 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.

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.

Notkun ondansetrons með lyfjum sem lengja QT-bil getur leitt til enn frekari lengingar á QT-bilinu. Samhliðanotkun ondansetrons og lyfja sem hafa eituráhrif á hjarta (t.d. antracyklína) getur aukið hættu á hjartsláttartruflunum (kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu íhuga að nota getnaðarvörn.

Meðganga

Byggt á reynslu sem fengið 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 ferlirannsókn 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. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun.

Ekki má nota ondansetron á fyrsta þriðjungi meðgöngu.

Brjóstgjöf

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.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem:

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: $< 1/10,000$,

Tíðni ekki þekkt: Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum.

Mjög algengar, algengar og sjaldgæfar aukaverkanir voru almennt ákvarðaðar út frá gögnum úr klínískum rannsóknum. Tilfelli með lyfleysu voru talin með. 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.

Aukaverkanir eftir líffærakerfum og tíðni

Ónæmiskerfi

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

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur.

Sjaldgæfar: Krampar, ósjálfráðar hreyfingar (þar á meðal utanstrýttueinkenni eins og truflun á vöðvaspennu, augnvöðvakrampar og hreyfingartregða).¹

Mjög sjaldgæfar: Sundl við gjöf ondansetrons 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, brjósthól og miðmæti

Sjaldgæfar: Hiksti.

Meltingarfæri

Algengar: Hægðatregða.

Lifur og gall

Sjaldgæfar: Einkennalaus hækkun á lifrarprófum.³

Augu

Mjög sjaldgæfar: Skammvinn sjóntruflun (t.d. þokusýn), aðallega við gjöf í bláæð.

Koma örsjaldan fyrir: Skammvinn blindu, aðallega við gjöf í bláæð.²

fyrir:

1. Kom fram án áreiðanlegra einkenna 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 og unglingar

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

4.9 Ofskömmun

Einkenni og vísbendingar

Að svo stöddu er lítið vitað um ofskömmun ondansetrons, þó hefur takmarkaður fjöldi sjúklinga upplifað ofskömmun. Þær aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru m.a. sjóntruflanir, veruleg hægðatregða, lágþrýstingur og aðsvif vegna æðavíkkunar (vasovagal episode) ásamt annarrar gráðu A-V leiðslurofi. Í öllum tilfellum hurfu einkennin að fullu.

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

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 ofskömmun sé að ræða.

Notkun ippecacuanha til að meðhöndla ofskömmun 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 um 4 mg/kg of mikil).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við uppköstum og lyf við ógleði, seretónín (5HT₃) viðtakablokkar.

ATC flokkur: A 04 A A 01

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 smáþörmum 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), staðsettum á botni fjórða heilahólfs og þetta getur einnig valdið uppköstum gegnum miðlæga virkni. Áhrif ondansetrons gegn ógleði og uppköstum af völdum frumudrepani 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 prólaktíns í plasma.

Ekki hefur verið sýnt fram á áhrif ondansetrons á uppköst af völdum ópíata.

Börn og unglingar

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 annað hvort 5 mg/m² ondansetron í bláæð + eftir 8-12 klst. 4 mg af ondansetroni til inntöku eða 0,45 mg/kg af ondansetroni í bláæð + eftir 8-12 klst. lyfleysu til inntöku. 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 meðferð fengu báðir hópar 4 mg af ondansetron saft tvisvar á dag í 3 daga.

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 krabbameinslyfja-meðferðar hjá:

- 73% sjúklinga þegar 5 mg/m² af ondansetroni var gefið í bláæð ásamt 2-4 mg af dexametasóni til inntöku
- 71% sjúklinga sem fengu 8 mg af ondansetron saft + 2-4 mg af dexametasóni til inntöku á meðferðardögum. Eftir meðferð fengu báðir hópar 4 mg af ondansetron saft tvisvar á dag í 2 daga.

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 12 ára börn 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 ≥ 3kg). Hæfir þátttakendur áttu að undirgangast árangursríka 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% vs 11%, p<0.0001).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir inntöku frásogast ondansetron að fullu úr meltingarvegi og umbrotnar við fyrstu umferð um lifur (aðgengi er um 60%). Hámarksþéttni í plasma, 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 skammts; sem getur bent til skerðingar á umbrotum við fyrstu umferð

um lifur við inntöku stærri skammta. Aðgengi, eftir inntöku, 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 ondansetrons er svipuð eftir inntöku og gjöf í vöðva eða bláæð, með u.þ.b. 3 klst. helmingunar-tíma brotthvarfs og 140 l dreifingarrúmmál við jafnvægi. Sambærileg þéttni fæst eftir gjöf ondansetrons í vöðva og bláæð.

Próteinbinding ondansetrons er 70-76%. Ekki hefur verið sýnt fram á bein tengsl á milli þéttni í plasma 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 hefur engin áhrif á lyfjahvörf ondansetrons. Lyfjahvörf ondansetrons haldast óbreytt við endurtekna skammta.

Í rannsókn á 21 barni á aldrinum 3 til 12 ára sem undirgekkst valfrjálsa skurðaðgerð með svæfingu, voru heildargildi fyrir bláæði úthreinsun og dreifingarrúmmál ondansetrons minnkuð eftir stakan 2 mg skammt í bláæð (3-7 ára) og stakan 4 mg skammt í bláæð (8-12 ára). Umfang breytinganna var aldursháð, með minnkaðri úthreinsun úr 300 ml/mín. við 12 ára aldur í 100 ml/mín. við 3 ára aldur. Dreifingarrúmmál minnkaði úr um 75 l við 12 ára aldur í 17 l við 3 ára aldur. Skömmtun eftir þyngd (0,1 mg/kg í að hámarki 4 mg) leiðréttir fyrir þessum aldurstengdu breytingum og hefur áhrif er koma jafnvægi á altæka útsetningu hjá börnum.

Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með miðlungi skerta nýrnastarfsemi (kreatínín úthreinsun 15-60 ml/mín.), eru bæði altæk úthreinsun og dreifingarrúmmál minnkuð eftir gjöf ondansetrons í bláæð, sem veldur lítilli en klínískt óverulegri aukningu á helmingunartíma úthreinsunar (5,4 klst.). 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

Eftir inntöku, gjöf í bláæð eða í vöðva, hjá sjúklingum með verulega skerðingu á lifrastarfsemi, var úthreinsun úr blóði mun hægari, helmingunartími brotthvarfs var lengdur (15-32 klst.) og aðgengi eftir inntöku nánast 100% vegna minna umbrots í fyrstu umferð um lifur.

Börn og unglingar (1 mánaða – 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 herra hlutfalli af heildarlíkamsvökva nýbura og ungabarna og meira dreifingarrúmmáli fyrir vatnsleysanleg lyf eins og ondansetron.

Hjá börnum á aldrinum 3 til 12 ára sem undirgengust valkvæðar skurðaðgerðir 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 aldursþópna. Skömmtun samkvæmt þyngd leiðréttir fyrir þessum aldurstengdu breytingum og hefur áhrif er koma jafnvægi á altæka útsetningu hjá börnum.

Lýðgrunduð lyfjahvarfafræðileg rannsókn var gerð á 74 krabbameinssjúkum börnum á aldrinum 6 til 48 mánaða og 41 skurðaðgerðarsjúklingi á aldrinum 1 til 24 mánaða eftir gjöf á ondansetroni í bláæð.

Byggt á gildum rannsóknarinnar fyrir sjúklinga á aldrinum 1 til 48 mánaða, gaf gjöf á aðlöguðum skammti fyrir fullorðna (0,15 mg/kg í bláæð á 4 klst. fresti í þrjú skipti) niðurstöðu á altækri útsetningu (AUC) sambærilega við það sem sást fyrir skurðaðgerðarsjúklinga (á aldrinum 3 til 12 ára), við svipaðan skammt (Tafla C). Þessi útsetning (AUC) er í samræmi við útsetningar-virkni hlutfall áður útlustuðu hjá krabbameinssjúkum börnum, sem sýndi 50% til 90% svörunartíðni með AUC gildi frá 170 til 250 ng.klst./ml.

Tafla C. Lyfjahvörf hjá sjúklingum 1 mánaða til 18 ára.

Rannsókn	Sjúklingahópur	Aldur	N	AUC	CL	Vd ₅₅	T _½
				(ng.klst./ml)	(l/klst./kg)	(l/kg)	(klst.)
				Miðhlutfallatala (geometric mean)			Meðaltal
S3A40319 ¹	Skurðaðgerð (0,1 eða 0,2 mg/kg)	1-4 mánaða	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Skurðaðgerð (0,1 eða 0,2 mg/kg)	2 – 24 mánaða	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Krabbamein / Skurðaðgerð (0,15 mg/kg q4h/0,1 eða 0,2 mg/kg)	1 – 48 mánaða	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Skurðaðgerð (2 mg eða 4 mg)	3 – 12 ára	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Krabbamein (0,15 mg/kg q4h)	1 – 18 ára	21	247	0,599	1,9	2,8

1: Stakur skammtur ondansetrons í bláæð: 0,1 eða 0,2 mg/kg.

2: Þýði sjúklinga: 64% krabbameinssjúklingar og 36% skurðaðgerðarsjúklinga.

3: Mat á þýði sýndi; AUC byggt á skammti 0,15 mg/kg.

4: Stakur skammtur ondansetrons í bláæð: 2 mg (3 til 7 ára) eða 4 mg (8 til 12 ára)

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 erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Ondansetron og umbrotsefni þess safnast upp í mjólk hjá rottum; mjólkur/plasma hlutfall var 5,2. Í rannsókn á einræktuðum jónagöngum úr hjörtum manna reyndist ondansetron geta haft áhrif á umskautun í hjarta með hindrun HERG kalíumganga. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður hafa klínísku þýðingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Örkristallaður sellulósi
Laktósaehýdrat
Magnesíumsterat
Maíssterkja

Filmuhúð:
Hýprómellósi
Makrógól
Títantvíoxíð (E 171).

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

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:
Þynnupakkningar (PVC/ál): 5, 10, 15, 30, 50, 60 og 100 töflur.

Ondansetron Bluefish 8 mg filmuhúðaðar töflur.
Þynnupakkningar (PVC/ál): 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.

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

8. júlí 2022.