

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat:
ondansetron hydrochloride dihydraat overeenkomend met 2 mg ondansetron.
Elke ampul van 2 ml bevat 4 mg ondansetron.
Elke ampul van 4 ml bevat 8 mg ondansetron.

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie
Heldere en kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

Ondansetron Fresenius Kabi is aangewezen ter beheer en behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie of radiotherapie.
Ondansetron Fresenius Kabi is ook aangewezen ter preventie en behandeling van post-operatieve misselijkheid en braken (PONV).

Pediatrische populatie:

Ondansetron Fresenius Kabi is aangewezen bij de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie (CINV) bij kinderen ≥ 6 maanden en bij de preventie en de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) bij kinderen ≥ 1 maand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor intraveneuze injectie of voor intraveneuze infusie na verdunning.
Voor instructies betreffende het verdunnen van het product vóór toediening, zie rubriek 6.6.

Misselijkheid en braken veroorzaakt door chemo- of radiotherapie (CINV en RINV)

Volwassenen:

Het emetogeen effect van een kankerbehandeling is afhankelijk van de dosis en de gebruikte combinatie van chemo- en radiotherapie. De wijze van toediening en de dosering van Ondansetron Fresenius Kabi moeten soepel zijn, van de grootteorde van 8 tot 32 mg per dag, volgens de hieronder beschreven dosering.

Emetogene chemo- en radiotherapie

Bij patiënten die emetogene chemo- of radiotherapie krijgen, kan ondansetron via intraveneuze of orale weg gegeven worden.

De aanbevolen intraveneuze dosis van ondansetron is 8 mg toegediend als een langzame intraveneuze injectie in niet minder dan 30 seconden, onmiddellijk voor de behandeling.

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

Orale of rectale behandeling is aanbevolen om vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur te voorkomen.

Voor orale en rectale toediening wordt respectievelijk verwezen naar de SKP van ondansetron tabletten en zetpillen.

Zeer emetogene chemotherapie bv. hoge dosissen cisplatin

Ondansetron Fresenius Kabi kan toegediend worden als een eenmalige intraveneuze dosis van 8 mg onmiddellijk voor chemotherapie. Dosissen van meer dan 8 mg en tot een maximum van 16 mg ondansetron mogen enkel gegeven worden via een intraveneuze infusie wanneer verdund in 50 – 100 ml fysiologische oplossing of andere compatibele infusievloeistoffen en toegediend gedurende tenminste 15 minuten.

Er mag geen hogere eenmalige dosis dan 16 mg toegediend worden vanwege de dosisafhankelijke toename van het risico op verlenging van de QT (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Voor de controle van sterk emetogene chemotherapie mag een dosis van 8 mg ondansetron toegediend worden als een langzame intraveneuze injectie in niet minder dan 30 seconden, gevolgd door nog twee intraveneuze doses van 8 mg twee tot vier uur van elkaar, of door een constante infusie van 1 mg/uur gedurende max. 24 uur.

Bij zeer emetogene chemotherapie kan de werkzaamheid van Ondansetron Fresenius Kabi verhoogd worden door de toediening van een eenmalige intraveneuze dosis van 20 mg dexamethasonnatriumfosfaat vlak vóór de chemotherapie.

Orale of rectale behandeling is aangeraden ter bescherming tegen vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur.

Voor orale en rectale toediening wordt respectievelijk verwezen naar de SKP van ondansetron tabletten en zetpillen.

Pediatrische populatie

CINV bij kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten:

De dosis voor CINV kan worden berekend op basis van lichaamsoppervlakte (body surface area - BSA) of gewicht – zie lager. In pediatrie klinische studies werd ondansetron toegediend via een intraveneuze infusie verdund in 25 tot 50 ml fysiologische oplossing of een andere compatibele infusieoplossing (zie rubriek 6.6) en toegediend gedurende tenminste 15 minuten.

Dosering op basis van gewicht leidt tot hogere totale dagelijkse doses in vergelijking tot dosering op basis van BSA (rubrieken 4.4.).

Ondansetron Fresenius Kabi dient te worden verdund in 5 % glucose of 0,9 % natriumchlorideoplossing of in een andere compatibele infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en intraveneus te worden geïnfundeerd over minimaal 15.

Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Ondansetron Fresenius Kabi voor de preventie van uitgestelde of langdurige CINV.

Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot het gebruik van ondansetron voor radiotherapiegeïnduceerde misselijkheid en braken bij kinderen.

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

Dosering volgens BSA:

Ondansetron Fresenius Kabi dient onmiddellijk vóór de chemotherapie te worden toegediend als een enkele intraveneuze dosis van 5 mg/m². De intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

De orale toediening kan twaalf uur later worden aangevangen en kan gedurende max. 5 dagen worden voortgezet (Tabel 1).

De totale dosis gedurende 24 uur (gegeven over verdeelde doses) mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

Tabel 1: Op BSA gebaseerde dosering voor chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken - Kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten^(a)

BSA	Dag 1 ^(b,c)	Dagen 2 – 6 ^(c)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg orale vloeistof na 12 uur	2 mg orale vloeistof om de 12 uur
$\geq 0,6$ m ² tot ≤ 1.2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg orale vloeistof of tablet na 12 uur	4 mg orale vloeistof of tablet om de 12 uur
≥ 1.2 m ²	5 mg/m ² of 8 mg i.v. plus 8 mg orale vloeistof of tablet na 12 uur	8 mg orale vloeistof of tablet om de 12 uur

a: Het is mogelijk dat niet alle farmaceutische vormen beschikbaar zijn

b De intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

c De totale dosis gedurende 24 uur (gegeven over verdeelde doses) mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

Dosering volgens lichaamsgewicht:

Dosering op basis van gewicht leidt tot hogere totale dagelijkse doses in vergelijking tot dosering op basis van BSA (rubrieken 4.4.).

Ondansetron Fresenius Kabi dient onmiddellijk vóór de chemotherapie te worden toegediend als een enkele intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg. De enkele intraveneuze dosis mag niet meer bedragen dan 8 mg.

Er mogen twee volgende intraveneuze doses worden toegediend met tussenperiodes van 4 uur. De totale dosis gedurende 24 uur (gegeven over verdeelde doses) mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

De orale toediening kan twaalf uur later worden aangevangen en kan gedurende max. 5 dagen worden voortgezet (Tabel 2).

Tabel 2: Op BSA gebaseerde dosering voor chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken - Kinderen ≥ 6 maanden en Adolescenten^(a)

Gewicht	Dag 1 ^(b,c)	Dagen 2 – 6 ^(c)
≤ 10 kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. om de 4 uur	2 mg orale vloeistof om de 12 uur
> 10 kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. om de 4 uur	4 mg orale vloeistof om de 12 uur

a Het is mogelijk dat niet alle farmaceutische vormen beschikbaar zijn

b De intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

c De totale dosis gedurende 24 uur (gegeven over verdeelde doses) mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

Ouderen

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

Bij patiënten van 65 tot 74 jaar, kan het doseringsschema voor volwassenen gevolgd worden. Alle intraveneuze dosissen moeten verdund worden in 50-100 ml zoutoplossing of andere verenigbare oplossingen (zie rubriek 6.6) en toegediend worden via een infuus gedurende 15 minuten.

Bij patiënten van 75 jaar of ouder, mag de initiële dosis Ondansetron Fresenius Kabi niet meer dan 8 mg zijn. Alle intraveneuze dosissen moeten verdund worden in 50-100 ml zoutoplossing of andere verenigbare oplossingen (zie rubriek 6.6) en toegediend worden via een infuus gedurende 15 minuten. De startdosis van 8 mg mag gevolgd worden door 2 verdere intraveneuze dosissen van 8 mg, toegediend over 15 minuten en met niet minder dan 4u tussentijd (zie rubriek 5.2)

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing vereist van de dagelijkse dosis of van de frequentie of wijze van toediening.

Patiënten met een leverfunctiestoornis

De klaring van Ondansetron Fresenius Kabi is duidelijk verminderd en de plasmahalfwaardetijd is opmerkelijk verhoogd bij patiënten met een matige tot ernstige stoornis van de leverfunctie. Bij dergelijke patiënten mag een totale dagelijkse dosis van 8 mg niet worden overschreden.

Patiënten met een slechte sparteïne/debrisoquine stofwisseling

De eliminatie halfwaardetijd van ondansetron is niet veranderd bij patiënten met een slechte stofwisseling van sparteïne en debrisoquine. Dientengevolge geeft een herhaaldelijke dosering bij dergelijke patiënten hetzelfde blootstellingsniveau voor het geneesmiddel als de algemene populatie. Er is geen aanpassing vereist van de dagelijkse dosis of van de doseerfrequentie.

Post-operatieve misselijkheid en braken (PONV)

Volwassenen:

Preventie van PONV

Voor preventie van post-operatieve misselijkheid en braken is de aanbevolen dosis voor Ondansetron Fresenius Kabi injectie een eenmalige dosis van 4 mg via een langzame intraveneuze injectie in minimaal 30 seconden bij de start van de anesthesie.

Behandeling van PONV

Voor de behandeling van PONV wordt een eenmalige dosis van 4 mg als langzame intraveneuze injectie in minimaal 30 seconden aanbevolen.

Pediatrische populatie

PONV bij kinderen ≥ 1 maand en adolescenten

Voor de preventie van PONV bij pediatrische patiënten bij wie een chirurgische ingreep werd uitgevoerd onder algemene verdoving, kan een enkele dosis Ondansetron Fresenius Kabi worden toegediend door langzame intraveneuze injectie (minimaal 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg, ofwel voor, ofwel na inductie van de anesthesie.

Voor de behandeling van PONV bij pediatrische patiënten bij wie een chirurgische ingreep werd uitgevoerd onder algemene verdoving, kan een enkele dosis ondansetron worden toegediend door langzame intraveneuze injectie (minimaal 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg.

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot het gebruik van Ondansetron Fresenius Kabi voor de behandeling van PONV bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Ouderen:

Er is slechts beperkte klinische ervaring met het gebruik van Ondansetron Fresenius Kabi voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) bij oudere patiënten, hoewel ondansetron goed wordt verdragen door patiënten van 65 jaar en ouder die chemotherapie kregen.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Er is geen aanpassing van de dagelijkse dosering, de toedieningsfrequentie of de toedieningsweg vereist.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

De klaring van Ondansetron Fresenius Kabi is significant verlaagd en de plasmahalfwaardetijd significant verlengd bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornissen. Bij deze patiënten mag de totale dagelijkse dosis 8 mg (oraal of parenteraal) niet overschrijden.

Patiënten met een langzame sparteïne/debrisoquine metabolisatie

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is niet gewijzigd bij patiënten met een langzame metabolisatie van sparteïne en debrisoquine. Bijgevolg zal bij deze patiënten, na herhaalde toediening, de concentratie van het geneesmiddel niet anders zijn dan bij de algemene populatie. Er is geen aanpassing van dagelijkse dosis of toedieningsfrequentie vereist.

4.3 Contra-indicaties

Gelijktijdig gebruik met apomorfine (zie rubriek 4.5)

Overgevoeligheid voor een bestanddeel van het middel.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij patiënten die reeds een overgevoeligheid voor andere 5-HT₃-receptor antagonisten vertoonden.

Respiratoire activiteiten moeten symptomatisch behandeld worden en de arts moet vooral opletten bij het optreden als precursor voor hypersensitiviteitsreacties.

Aangezien ondansetron de passagetijd in de dikke darm verlengt, moeten patiënten die tekenen van subacute darmobstructie vertonen na de toediening nauwlettend gevolgd worden.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosis-afhankelijke manier (zie rubriek 5.1). Daarnaast werden post-marketing gevallen van Torsade de Pointes gemeld bij patiënten die Ondansetron gebruiken. Vermijd ondansetron bij patiënten met aangeboren QT-syndroom. Ondansetron dient voorzichtig toegediend te worden bij patiënten met of met risico op verlenging van QTc. Deze voorwaarden includeren patiënten met abnormale elektrolytenevenwichten, met aangeboren QT syndroom, met congestief hartfalen, bradyaritmie of bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen die kunnen leiden tot QT-verlenging of elektrolytenstoornissen.

Er zijn gevallen van myocardischemie gemeld bij patiënten die met ondansetron werden behandeld. Bij sommige patiënten traden, met name bij intraveneuze toediening, onmiddellijk

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

na toediening van ondansetron symptomen op. Patiënten moet op de tekenen en symptomen van myocardiëchemie worden gewezen.

Hypokalemie en hypomagnesiëmie moet behandeld worden voor de toediening van ondansetron

Er zijn post-marketing cases bekend over patiënten met het serotoninesyndroom (waaronder gewijzigde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire abnormaliteiten) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonine reuptake inhibitoren (SSRI) en serotonine noradrenaline reuptake inhibitoren (SNRIs). Wanneer gelijktijdige toediening van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen klinisch gewenst is, is een geschikte observatie van de patiënt aanbevolen.

Bij patiënten die een operatie aan de neus- of tongamandelen moeten ondergaan kan ondansetron, toegediend ter preventie van misselijkheid en braken, bloedingen verbergen. Daarom moeten deze patiënten van nabij gevolgd worden na de toediening van ondansetron.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Kinderen:

Kinderen die ondansetron toegediend krijgen in combinatie met hepatotoxische chemotherapeutica zullen uiterst nauwlettend gevolgd worden teneinde elke verandering in de leverfunctie te vermijden.

CINV

Indien de dosissen berekend worden in mg/kg en bij toediening van 3 dosissen met een interval van 4 uren, zal de totale dagelijkse dosis hoger uitvallen dan wanneer men één enkele dosis van 5 mg/m² toedient, gevolgd door een orale dosering. De efficiëntie van deze twee therapieschema's werd niet vergeleken met mekaar in het kader van een vergelijkende klinische studie. Een vergelijking tussen verschillende studies met deze twee schema's wijst echter op een vergelijkbare efficiëntie (zie rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen aanwijzing dat ondansetron het metabolisme van andere geneesmiddelen, welke gelijktijdig toegediend worden, stimuleert of inhibeert. Specifieke studies hebben aangetoond dat er geen interacties zijn wanneer ondansetron samen gegeven wordt met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lidocaïne, thiopental of propofol.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door verschillende cytochroom P-450 leverenzymen: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Aangezien meerdere metabole enzymen ondansetron kunnen metaboliseren, zal de inhibitie of een gereduceerde activiteit van één enzyme (bv. genetische deficiëntie van CYP2D6) normaal gecompenseerd worden door andere enzymen. Dit resulteert in weinig of geen significante verandering van de totale klaring van ondansetron of de dosisvereisten.

Voorzichtigheid is geboden wanneer ondansetron gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of elektrolyten afwijkingen veroorzaken. (Zie rubriek 4.4).

Gebruik van ondansetron met QT-verlengende geneesmiddelen kan resulteren in bijkomende verlenging van het QT-interval. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. anthracyclinen (zoals doxorubicine, daunorubicine) of trastuzumab), antibiotica (zoals erythromycine), antischimmelmiddelen (zoals ketoconazole), anitritmica

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

(zoals amiodarone) en bèta blokkers (zoals atenolol en timolol) kan het risico op aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

Er zijn post-marketing cases bekend over patiënten met het serotoninesyndroom (waaronder gewijzigde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire abnormaliteiten) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI en SNRIs). (Zie rubriek 4.4).

Apomorfine

Op basis van gegevens over ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies wanneer ondansetron werd toegediend samen met apomorfine hydrochloride, is gelijktijdige toediening met apomorfine gecontraïndiceerd.

Fenytoïne, Carbamazepine en Rifampicine:

Bij patiënten die behandeld werden met krachtige inductoren van CYP3A4 (bv. fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) was de orale klaring van ondansetron gestegen en de bloedconcentratie verminderd.

Tramadol

Gegevens uit kleine studies tonen aan dat ondansetron het analgetische effect van tramadol kan verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen gebruik van anticonceptie te overwegen.

Zwangerschap:

Op basis van ervaring bij de mens afkomstig van epidemiologische onderzoeken wordt vermoed dat ondansetron orofaciale misvormingen veroorzaakt wanneer het wordt toegediend tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

In één cohortstudie die 1,8 miljoen zwangerschappen omvatte ging gebruik van ondansetron tijdens het eerste trimester gepaard met een verhoogd risico op orale spleten (3 bijkomende gevallen per 10000 behandelde vrouwen; gecorrigeerd relatief risico, 1,24, (95% BI 1,03-1,48)).

De beschikbare epidemiologische studies naar cardiale misvormingen laten tegenstrijdige resultaten zien. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit.

Ondansetron mag niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

Borstvoeding:

Testen hebben aangetoond dat ondansetron in de melk van zogende dieren overgaat. Het verdient dus aanbeveling de borstvoeding stop te zetten als ondansetron wordt toegediend.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van ondansetron op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

Bij psychomotorische tests veroorzaakte ondansetron geen aantasting van de activiteiten of sedatie. Geen schadelijk effect op dergelijke activiteiten is voorspeld door de farmacologie van ondansetron.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder opgesomd volgens systemische orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als:

Ze^{er} vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$) en niet bekend (frequentie kan met de beschikbare data niet worden bepaald). Ze^{er} vaak, vaak en soms voorkomende effecten zijn meestal afkomstig van klinische studiedata. Het voorkomen bij placebo werd hierbij in rekening gebracht. Zelden en zeer zelden voorkomende effecten zijn meestal afkomstig van spontane post-marketinggegevens.

De hierop volgende frequenties zijn berekend bij de aanbevolen dosissen ondansetron volgens indicatie en formulatie. De bijwerkingen bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met deze gezien bij volwassenen.

<u>Ze^{er} Vaak</u> $\geq 1/10$	<u>Vaak</u> $\geq 1/100$ tot $< 1/10$	<u>Soms</u> $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$	<u>Zelden</u> $\geq 1/10,000$ tot $< 1/1000$	<u>Ze^{er} zelden</u> $< 1/10,000$	<u>Niet bekend</u>
Immuunsysteemaandoeningen					
			Omiddel ^{ij} ke overgevoeligheidsreacties, waarvan sommige ernstig, inclusief anafylaxie ¹		
Zenuwstelselaandoeningen					
Hoofdpijn.		Beroertes, beweginsstoornissen (waaronder extrapyramidale reacties zoals dystonische reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie) ²	Duizeligheid tijdens snelle intraveneuze toediening		
Oogaandoeningen					
			Voorbijgaande gezichtsstoornissen (bv. wazig zien) tijdens snelle intraveneuze toediening.	Tijdelijke blindheid voornamelijk tijdens intraveneuze toediening ³	
Hartaandoeningen					
		Aritmieën, pijn in de borst met of zonder ST-segment depressie, bradycardie	QTc verlenging (waaronder torsad de pointes)		Myocardische (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen					
	Gevoel van opvliegers	Hypotensie			

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

<u>Zeerv Vaak</u> ≥1/10	<u>Vaak</u> ≥1/100 tot <1/10	<u>Soms</u> ≥1/1000 tot <1/100	<u>Zelden</u> ≥1/10,000 tot <1/1000	<u>Zeerv zelden</u> <1/10,000	<u>Niet bekend</u>
	of warmte				
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoening					
		De hik			
Maagdarmsstelselaandoeningen					
	Constipatie.				
Lever- en galaandoeningen					
		Asymptomatische stijgingen van leverfunctietests ⁴			
Huid- en huidaandoeningen					
				Toxische huidaanslag (met inbegrip van toxische epidermale necrolyse)	
<u>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</u>					
	Plaatselijke reacties op de intra-venieuze injectieplaats – in het bijzonder door herhaalde toediening				

1. Anafylaxie kan levensbedreigend zijn. Overgevoelighedsreacties werden ook waargenomen bij patiënten die deze symptomen met andere selectieve 5HT₃ receptor antagonist hebben getoond.
2. Geobserveerd zonder definitief bewijs van blijvende klinische gevolgen.
3. Bij het merendeel van de patiënten met blindheid was deze binnen de 20 minuten verdwenen. De meeste patiënten kregen chemotherapeutische middelen waaronder cisplatine. Sommige gevallen van voorbijgaande blindheid waren van corticale oorsprong
4. Deze waarnemingen werden geobserveerd bij patiënten die chemotherapeutica met cisplatine kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België: Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie Postbus 97B-1000 Brussel Madou, Website: www.fagg.be
of e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Symptomen en signalen

Er is weinig ervaring over overdosering met ondansetron. In de meeste gevallen waren de symptomen zeer gelijkaardig aan de symptomen gemeld bij patiënten die de aanbevolen dosissen kregen (zie rubriek 4.8). De effecten die gemeld werden zijn de volgende: visusstoornissen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale reactie met voorbijgaande tweedegraads AV-blok.

Ondansetron verlengt het QT interval op een dosis-afhankelijke manier. ECG monitoring is aanbevolen bij gevallen van overdosering.

Pediatrische populatie

Pediatrische gevallen in overeenstemming met serotoninesyndroom zijn gemeld na onopzettelijke orale overdoses van ondansetron (geschatte overinname van 4 mg/kg) bij jonge kinderen in de leeftijd van 12 maanden tot 2 jaar.

Behandeling

Er is geen specifiek antidoot voor ondansetron, daarom wordt bij mogelijke overdosering geschikte symptomatische en supportieve therapie gegeven.

Het gebruik van braakwortel om een overdosis met ondansetron te behandelen is niet aanbevolen, aangezien de kans klein is dat de patiënten hierop zullen reageren gezien het antiemetisch effect van ondansetron.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anti-emetica en middelen tegen nausea, serotonine (5HT₃) antagonisten

ATC-code: A04AA01

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve 5HT₃-receptor-antagonist.

Het exacte werkingsmechanisme bij de behandeling van misselijkheid en braken is niet gekend. Chemotherapeutica en radiotherapie kunnen leiden tot het vrijkomen van 5HT in de dunne darm. Deze vrijgave veroorzaakt een braakreflex door de activering van de 5HT₃-receptoren in de vagale afferente zenuwbanen. Ondansetron voorkomt het ontstaan van deze reflex. Activering van vagale afferente zenuwbanen zorgt ook voor het vrijkomen van 5HT in de area postrema, in de bodem van de vierde ventrikel. Dit kan eveneens braken veroorzaken via een centraal mechanisme. De werking van ondansetron ter voorkoming van misselijkheid en braken tengevolge van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie is waarschijnlijk een gevolg van het blokkeren van 5HT₃-receptoren op neuronen die zich zowel in het perifere als in het centrale zenuwstelsel bevinden.

Het werkingsmechanisme bij post-operatieve misselijkheid en braken is niet gekend, maar er zou een gelijkenis kunnen zijn met cytotoxisch geïnduceerde misselijkheid en braken.

Ondansetron heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van prolactine.

De functie van ondansetron bij braken veroorzaakt door opiaten is nog niet vastgesteld.

Het effect van ondansetron op het QTc-interval werd bepaald in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en actieve stof (moxifloxacin) gecontroleerd, cross-over onderzoek bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. De ondansetron doses waren 8 en 32 mg en werden gedurende 15 minuten intraveneus toegediend. Bij de hoogst geteste dosis van 32 mg

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

was het maximale gemiddelde verschil (bovengrens van 90 % betrouwbaarheidsinterval) in QTcF ten opzichte van placebo 19,6 (21,5) msec, na correctie ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij de laagst geteste dosis van 8 mg was het maximale gemiddelde verschil (bovengrens van 90 % betrouwbaarheidsinterval) in QTcF ten opzichte van placebo 5,8 (7,8) msec, na correctie ten opzichte van de uitgangswaarde. In dit onderzoek werden er geen hogere waarden gemeten voor QTcF dan 480 msec en geen verlenging van de QTcF was groter dan 60 msec. Er werden geen significante verschillen gezien bij de gemeten electrocardiografische PR- of QRS-intervallen.

Pediatrische populatie

CINV

De doeltreffendheid van ondansetron voor de controle van emesis en misselijkheid geïnduceerd door kanker-chemotherapie werd geëvalueerd in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij 415 patiënten van 1 tot 18 jaar (S3AB3006). Op de dagen van de chemotherapie kregen de patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m² intraveneus + ondansetron 4 mg oraal na 8-12 uur, ofwel ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus + placebo oraal na 8-12 uur. Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron orale vloeistof tweemaal per dag gedurende 3 dagen. De volledige controle van emesis op de zwaarste dag van de chemotherapie was 49 % (5 mg/m² intraveneus + ondansetron 4 mg oraal) en 41 % (0,45 mg/kg intraveneus + placebo oraal). Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron orale vloeistof tweemaal per dag gedurende 3 dagen.

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (S3AB4003) bij 438 patiënten van 1 tot 17 jaar vertoonde volledige controle van emesis op de zwaarste dag van de chemotherapie bij:

- 73 % van de patiënten wanneer ondansetron intraveneus werd toegediend in een dosis van 5 mg/m² in combinatie met 2-4 mg dexamethasone oraal
- 71 % van de patiënten wanneer ondansetron als orale vloeistof werd toegediend in een dosis van 8 mg + 2-4 mg dexamethasone oraal op de dagen van de chemotherapie.

Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron orale vloeistof tweemaal per dag gedurende 2 dagen. Er was geen verschil in het algemene voorkomen of de oorsprong van de bijwerkingen tussen de 2 behandelingsgroepen.

De doeltreffendheid van ondansetron bij 75 kinderen van 6 tot 48 maanden werd onderzocht in een open-label, niet-vergelijkende studie in één enkele groep (S3A40320). Alle kinderen kregen drie doses van 0,15 mg/kg intraveneus ondansetron, toegediend 30 minuten voor de aanvang van de chemotherapie en vervolgens vier en acht uur na de eerste dosis. Volledige controle van emesis werd verkregen bij 56 % van de patiënten.

In een andere open-label, niet-vergelijkende studie in één enkele groep (S3A239) werd de doeltreffendheid onderzocht van één intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg ondansetron gevolgd door twee orale doses ondansetron van 4 mg voor kinderen < 12 jaar en 8 mg voor kinderen ≥ 12 jaar (totaal aantal kinderen n= 28). Volledige controle van emesis werd verkregen bij 42 % van de patiënten.

PONV

De doeltreffendheid van een enkele dosis ondansetron voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 670 kinderen van 1 tot 24 maanden (postconceptuele leeftijd

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

≥ 44 weken, gewicht ≥ 3 kg). De opgenomen proefpatiënten dienden een electieve chirurgische ingreep onder algemene verdoving te ondergaan en hadden een ASA status ≤ III. Er werd één enkele dosis ondansetron 0,1 mg/kg toegediend binnen de vijf minuten na inleiding van de anesthesie. De verhouding aan patiënten die ten minste één emetische episoden ervoeren gedurende de 24-uren durende beoordelingsperiode (ITT) was groter voor patiënten die placebo kregen dan voor patiënten die ondansetron kregen (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Er werden vier dubbelblinde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij 1469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (2 tot 12 jaar) die een algemene verdoving dienden te ondergaan. De patiënten werden gerandomiseerd tot ofwel een enkele intraveneuze dosis ondansetron (0,1 mg/kg voor pediatrische patiënten van maximaal 40 kg, 4 mg voor pediatrische patiënten van meer dan 40 kg; aantal patiënten is = 735), ofwel placebo (aantal patiënten = 734). Het onderzoeksgeneesmiddel werd toegediend gedurende ten minste 30 seconden, onmiddellijk voor of na inleiding van de anesthesie. Ondansetron was duidelijk meer doeltreffend dan placebo in het voorkomen van misselijkheid en braken. De resultaten van deze studies zijn samengevat in Tabel 3.

Tabel 3 Preventie en behandeling van PONV bij kinderen – behandelingsrespons over

Studie	Eindpunt	Ondansetron %	Placebo %	p-waarde
S3A380	CR	68	39	INCLUDEPICTURE "http://renderer.medicines.org.uk/images/entities/LES S- THAN_OR_EQU AL_TO.gif" * MERGEFORMA TINET ≤ 0.001
S3GT09	CR	61	35	INCLUDEPICTURE "http://renderer.medicines.org.uk/images/entities/LES S- THAN_OR_EQU AL_TO.gif" * MERGEFORMA TINET ≤ 0.001
S3A381	CR	53	17	INCLUDEPICTURE "http://renderer.medicines.org.uk/images/entities/LES S- THAN_OR_EQU AL_TO.gif" * MERGEFORMA

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

				TINET $\leq$ 0.001
S3GT11	Geen misselijkheid	64	51	0.004
S3GT11	geen emesis	60	47	0.004

CR = geen emetische episodes, verlossing of onthouding

5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron veranderen niet bij herhaalde toediening.

Er werd geen direct verband tussen de plasmaconcentratie en het anti-emetisch effect vastgesteld.

Absorptie

Een intraveneuze infusie van 4 mg ondansetron, toegediend gedurende 5 minuten, resulteert in piekplasmaconcentraties van 65 ng/ml.

Distributie

De verdeling van ondansetron na orale, intramusculaire (IM) en intraveneuze (IV) toediening is vergelijkbaar met een steady state distributievolume van 140 l. Na IM en IV-toediening van ondansetron wordt er een vergelijkbare systemische concentratie bereikt.

De eiwitbinding van ondansetron is niet hoog (70-76%).

Biotransformatie

Ondansetron wordt voornamelijk door het levermetabolisme via verschillende enzymatische pathways uit de systemische circulatie geklaard. De afwezigheid van het enzyme CYP2D6 (polymorfie van debrisoquine) heeft geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van ondansetron.

Eliminatie

Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

De uiteindelijke halfwaardetijd bedraagt ongeveer 3 uur.

Speciale patiëntenpopulaties

Geslachtsverschillen

De verdeling van ondansetron verschilt tussen beide geslachten. Vrouwen hebben een snellere en een hogere absorptie na orale toediening en een verminderde systemische klaring en kleiner distributievolume (aangepast aan het gewicht).

Kinderen en adolescenten (van 1 maand tot 17 jaar)

Bij pediatrie patiënten van 1 tot 4 maanden (n=19) die een chirurgische ingreep dienden te ondergaan, was de gewichtgenormaliseerde klaring ongeveer 30 % trager dan bij patiënten van 5 tot 24 maanden (n=22), maar vergelijkbaar met die van patiënten van 3 tot 12 jaar. De halfwaardetijd bij de patiëntpopulatie van 1 tot 4 maanden bedroeg gemiddeld 6,7 uur, tegenover 2,9 uur voor patiënten in de leeftijdscategorie van 5 tot 24 maanden en 3 tot 12 jaar. De verschillen in farmacokinetische parameters in de patiëntenpopulatie van 1 tot 4 maanden kan deels worden verklaard door het hogere percentage aan totaal lichaamswater bij pasgeborenen en baby's en aan een hoger distributievolume van in water oplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

Bij pediatrische patiënten van 3 tot 12 jaar die een electieve chirurgische ingreep onder algemene verdoving dienden te ondergaan, waren de absolute waarden voor zowel klaring als distributievolume van ondansetron verminderd in vergelijking met de waarden bij volwassen patiënten. Beide parameters namen lineair toe volgens gewicht en tegen de leeftijd van 12 jaar benaderden de waarden die van jonge volwassenen. Wanneer de waarden voor klaring en distributievolume werden genormaliseerd volgens het lichaamsgewicht, waren de waarden voor deze parameters tussen de verschillende leeftijdsgroepen gelijk. Dosering op basis van gewicht compenseert leeftijdsgerelateerde veranderingen en is effectief voor het normaliseren van de systemische blootstelling bij pediatrische patiënten.

Er werd populatie-farmacokinetische analyse uitgevoerd op 428 proefpatiënten (kankerpatiënten, chirurgiepatiënten en gezonde vrijwilligers) van 1 maand tot 44 jaar na intraveneuze toediening van ondansetron. Op basis van deze analyse was de systemische blootstelling (AUC) van ondansetron na orale of IV-toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die van volwassenen, met uitzondering van baby's van 1 tot 4 maanden. Het volume was gerelateerd aan de leeftijd en was lager bij volwassenen dan bij baby's en kinderen. De klaring was gerelateerd aan het gewicht en niet aan de leeftijd, met uitzondering van baby's van 1 tot 4 maanden. Het is moeilijk te besluiten of er een additionele reductie was in klaring gerelateerd aan leeftijd bij baby's van 1 tot 4 maanden of eenvoudigweg inherente variabiliteit door het lage aantal proefpatiënten die in deze leeftijdsgroep werden bestudeerd. Doordat patiënten jonger dan 6 maanden slechts een enkele dosis krijgen bij PONV, is een verminderde klaring waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Ouderen

Vroege Fase I-studies bij gezonde bejaarde vrijwilligers hebben een lichte leeftijdsgebonden afname in klaring en een toename van de halfwaardetijd van ondansetron aangetoond. Hoewel, brede variabiliteit binnen de patiëntgroepen resulteerde in een noemenswaardige overlap in farmacokinetische parameters tussen jonge (< 65 jaar) en ouderen patiënten (> 65 jaar) en er waren geen algemene verschillen in veiligheid of doeltreffendheid tussen de jonge en oudere kankerpatiënten in CINV klinische studies die een verschillende dosering voor de beide groepen zou aanbevelen. Op basis van meer recente ondansetron plasma-concentraties en blootstelling-repsons modellen, is er een groter effect op de QTcF voorspeld bij patiënten > 75 jaar in vergelijking met jongvolwassenen. Specifieke doseringsinformatie voor patiënten van meer dan 65 jaar en meer dan 75 jaar is beschikbaar voor IV-toediening (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen (creatinineklaring van 15 tot 60 ml/min) zijn, na intraveneuze toediening van ondansetron, zowel de systemische klaring als het distributievolume gedaald. Dit resulteert in een lichte, maar klinisch niet significante stijging van de eliminatiehalfwaardetijd (5.4 uur). Een studie bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen, die regelmatig hemodialyse moeten ondergaan (studie tussen dialyses), toonde aan dat de farmacokinetische eigenschappen van ondansetron na IV-toediening absoluut onveranderd zijn.

Leverfunctiestoornissen

Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is de systemische klaring van ondansetron duidelijk verminderd met een verlengde eliminatiehalfwaardetijd (15-32 uur).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

Ondansetron en zijn metabolieten stapelen zich op in de melk van ratten. De melk/plasma verhouding bedroeg 5.2:1.

Een studie op gekloonde ionenkanalen van humane hartcellen heeft aangetoond dat ondansetron de hartrepolarisatie kan beïnvloeden door het blokkeren van hERG kaliumkanalen. De klinische relevantie van deze bevinding is onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

natriumchloride
natriumcitraatdihydraat
citroenzuur monohydraat
water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ondansetron Fresenius Kabi injectie mag niet toegediend worden in dezelfde spuit of infusie als andere geneesmiddelen.

Ondansetron Fresenius Kabi injectie mag niet gemengd worden met andere infusievloeistoffen dan deze vermeld in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

4 jaar

Injectie

Na de eerste opening moet het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt worden.

Infusie

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik met de oplossingen die in rubriek 6.6 worden opgesomd is aangetoond gedurende 48 uur bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaaromstandigheden voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze dienen normaal niet langer te zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaats gevonden.

De verdunde oplossingen moeten afgeschermd van het licht bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar de ampullen in de buitenverpakking om ze tegen het licht te beschermen.
Voor de bewaarcondities van verdund geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I heldere glazen ampullen

2 ml:

Verpakkingsgroottes: 1, 5 en 10 ampullen.

4 ml:

Verpakkingsgroottes: 1, 5 en 10 ampullen.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten gecommercialiseerd zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

Ondansetron Fresenius Kabi 2 mg/ml mag verdund worden met de volgende infusievloeistoffen. Natriumchloride 9 mg/ml (0.9% w/v) oplossing
Glucose 50 mg/ml (5% w/v) oplossing
Mannitol 100 mg/ml (10% w/v) oplossing
Ringer lactaat oplossing

De verdunde oplossingen moeten afgeschermd van het licht bewaard worden.

Opmerking: Ondansetron Fresenius Kabi injectieampullen mogen niet geautoclaveerd worden.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi n.v./s.a.
Brandekensweg 9
2627 Schelle

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ampul 2 ml: BE288583
Ampul 4 ml: BE288592

9. Datum van eerste vergunning/hernieuwing van de vergunning

Eerste vergunning: november 2006
Hernieuwing van de vergunning: 10/06/2013

10. Datum van herziening van de tekst

02/2022

Datum van goedkeuring van de tekst

03/2022