

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat:

Ondansetron hydrochloride dihydraat equivalent met 2 mg ondansetron.

Elke ampul van 2 ml bevat 4 mg ondansetron.

Elke ampul van 4 ml bevat 8 mg ondansetron.

*Hulpstoffen met bekend effect:*

1 ml oplossing voor injectie bevat 3,34 mg natrium in de vorm van natriumcitraat dihydraat en natriumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere en kleurloze waterige oplossing

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### **Volwassenen**

- Preventie en behandeling van misselijkheid en braken (CINV/RINV) veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie
- Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV).

##### **Pediatrische patiënten**

- Behandeling van door chemotherapie veroorzaakt misselijkheid en braken (CINV) bij kinderen  $\geq 6$  maanden
- Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) bij kinderen  $\geq 1$  maand.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Ondansetron is beschikbaar voor oraal, parenteraal en rectaal gebruik zodat de toedieningsweg en dosering kunnen worden gevarieerd. Dit product is echter uitsluitend voor intraveneus of intramusculair gebruik.

##### Dosering

##### ***Door chemotherapie en radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken***

De mate van de emetogene werking van een kankerbehandeling is afhankelijk van de doses en de combinaties van de ondergane chemotherapie- en radiotherapie-kuren. De keuze van het doseringsschema moet worden bepaald op grond van de mate van emetogeniciteit.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### *Volwassenen*

Het dosisbereik van ondansetron oplossing voor injectie is 8-32 mg per dag en de dosering moet worden bepaald zoals hieronder wordt weergegeven.

- Emetogene chemotherapie en radiotherapie

De aanbevolen intraveneuze of intramusculaire dosis ondansetron is 8 mg, toegediend via een langzame injectie van minstens 30 seconden of een korte infusie van 15 minuten onmiddellijk voor de behandeling.

Orale of rectale behandeling is aanbevolen ter voorkoming van uitgesteld of aanhoudend braken na de eerste 24 uur.

- Hoog emetogene chemotherapie

Het is bewezen dat ondansetron even effectief is in de volgende intraveneuze of intramusculaire doseerschema's gedurende de eerste 24 uur chemotherapie:

- Ondansetron kan worden toegediend als een eenmalige dosis van 8 mg door een langzame intraveneuze of intramusculaire injectie onmiddellijk voor de chemotherapie.
- Doseringen van boven de 8 mg tot maximaal 16 mg ondansetron mogen alleen worden verdund in 50-100 ml van een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0.9% g/v) of een andere verenigbare infusievloeistof (voor verenigbaarheid met oplossingen voor infusie, zie rubriek 6.6) en moeten worden geïnfundeerd in minimaal 15 minuten. Er mag geen enkelvoudige dosis van hoger dan 16 mg worden gegeven vanwege een dosisafhankelijke verhoging van het risico op QT verlenging (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).
- Voor behandeling van een sterk emetogene chemotherapie kan een dosis van 8 mg ondansetron worden toegediend door langzame intraveneuze infusie in minimaal 30 seconden of door een intramusculaire injectie, of door een korte intraveneuze infusie van 15 minuten onmiddellijk voor de chemotherapie, gevolgd door twee intraveneuze of intramusculaire doses van 8 mg minimaal vier uur van elkaar.

De doeltreffendheid van ondansetron bij hoog emetogene chemotherapie kan worden versterkt door toevoeging van een eenmalige intraveneuze dosis dexamethasone natriumfosfaat, 20 mg toegediend vóór de chemotherapie.

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

### *Pediatrische patiënten: CINV bij kinderen $\geq$ 6 maanden en adolescenten*

De dosis voor CINV kan worden berekend op basis van het lichaamsoppervlak (body surface area - BSA) of het gewicht – zie hieronder. In pediatrie klinische onderzoeken is ondansetron toegediend door middel van intraveneuze infusie waarbij het was verdund in 25 tot 50 ml fysiologisch zout of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6: Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies) en werd geïnfundeerd in minimaal 15 minuten. Dosering op basis van gewicht leidt tot een hogere totale dagelijkse doses dan dosering op basis van BSA (rubrieken 4.4 en 5.1).

De ondansetroninjectie dient te worden verdund in 5 % glucose of 0,9 % natriumchlorideoplossing of in een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en intraveneus te worden geïnfundeerd in minimaal 15 minuten. Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot het gebruik van ondansetron voor de preventie van vertraagde of langdurige CINV bij kinderen. Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot het gebruik van ondansetron voor door radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken bij kinderen.

### Dosering op basis van BSA:

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Ondansetron dient onmiddellijk vóór de chemotherapie te worden toegediend als een enkele intraveneuze dosis van 5 mg/m<sup>2</sup>. 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 dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

Tabel 1: Op BSA gebaseerde dosering voor chemotherapie - Kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten

BSA	Dag 1 <sup>(a,b)</sup>	Dagen 2-6 <sup>(b)</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg orale vloeistof na 12 uur	2 mg orale vloeistof om de 12 uur
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. 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 De intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

b De totale dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen

### Dosering op basis van lichaamsgewicht:

Dosering op basis van gewicht leidt tot hogere totale dagelijkse doses in vergelijking tot dosering op basis van BSA (rubrieken 4.4. en 5.1).

Ondansetron dient onmiddellijk vóór de chemotherapie te worden toegediend als een enkele intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg. De intraveneuze dosis mag niet meer bedragen dan 8 mg. Er mogen twee volgende intraveneuze doses worden toegediend met tussenperiodes van 4 uur. De totale dagelijkse dosis 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 - Kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten

Gewicht	Dag 1 <sup>(a,b)</sup>	Dagen 2-6 <sup>(b)</sup>
≤ 10 kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg om de 4 uur	2 mg orale vloeistof om de 12 uur
> 10 kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg om de 4 uur	4 mg orale vloeistof of tablet om de 12 uur

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

b De totale dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

### *Oudere patiënten*

Alle intraveneuze doseringen moeten worden verdund in 50-100 ml fysiologisch zout of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en geïnfundeed in niet minder dan 15 minuten.

**Bij patiënten van 65 jaar tot 74 jaar** kan het doseringsschema voor volwassenen worden gevolgd.

**Bij patiënten van 75 jaar of ouder** mag de aanvankelijke intraveneuze dosis van ondansetron niet hoger zijn dan 8 mg. De aanvankelijke dosis van 8 mg kan worden gevolgd door twee verdere intraveneuze doses van 8 mg die met een minimale tussenpoos van 4 uur moeten worden gegeven (zie rubriek 5.2).

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Zie ook “Speciale patiëntengroepen”.

### ***Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)***

*Volwassenen*

#### Preventie van PONV

Voor de preventie van PONV is de aanbevolen dosering van een injectie met ondansetron een enkelvoudige dosis van 4 mg door middel van een intramusculaire of langzame intraveneuze injectie die wordt toegediend bij de inductie van de anesthesie.

#### Behandeling van effectieve PONV

Voor de behandeling van effectieve PONV is een eenmalige dosis van 4 mg aanbevolen door een intramusculaire of langzame intraveneuze injectie.

*Pediatrische patiënten, kinderen  $\geq$  1 maand en adolescenten*

- Preventie van PONV

Voor de preventie 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, ofwel voor, ofwel na inductie van de anesthesie.

- Behandeling van PONV na een operatie

Voor de behandeling van PONV bij pediatriche 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.

*Oudere patiënten*

Er is slechts beperkte klinische ervaring met het gebruik van ondansetron voor de preventie en behandeling van PONV bij ouderen, hoewel ondansetron goed wordt verdragen door patiënten van 65 jaar en ouder die chemotherapie kregen.

Zie ook “Speciale patiëntengroepen”.

*Speciale patiëntengroepen*

#### 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 is duidelijk verminderd en de serumhalfwaardetijd 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.

#### Wijze van toediening

Intraveneus of intramusculair gebruik.

Voor intraveneuze of intramusculaire injectie of voor intraveneuze infusie na verdunning.

Voor instructies over verdunning van het product voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

- Overgevoeligheid voor ondansetron of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- Gelijktijdig gebruik met apomorfine (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er werden overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die overgevoeligheid vertoonden voor andere selectieve 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonisten.

Doordat ondansetron de doorvoertijd in de dikke darm verhoogt, moeten patiënten die tekenen vertonen van subacute darmverstopping na toediening van het geneesmiddel nauwkeurig worden opgevolgd.

De symptomen van een verstoorde ademhaling moeten worden behandeld en klinici moeten er in het bijzonder op bedacht zijn dat het de eerste verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie kunnen zijn.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke manier (zie klinische farmacologie). Daarnaast zijn er bij patiënten die ondansetron gebruiken postmarketingrapporten van gevallen van torsade de pointes gerapporteerd. Gebruik geen ondansetron bij patiënten met het aangeboren lange-QT-syndroom. Ondansetron moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die verlenging van de QTc hebben of bij wie die op kan treden, inclusief patiënten met elektrolytstoornissen, congestief hartfalen, bradyaritmieën of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die tot QT-verlenging of elektrolytstoornissen leiden. Zie rubriek 4.5.

Er zijn gevallen van myocardischemie gemeld bij patiënten die met ondansetron werden behandeld. Bij sommige patiënten traden, met name bij intraveneuze toediening, onmiddellijk na toediening van ondansetron symptomen op. Patiënten moet op de tekenen en symptomen van myocardischemie worden gewezen.

Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten worden gecorrigeerd voorafgaand aan toediening van ondansetron.

Er zijn postmarketingrapporten waarin patiënten met het serotoninesyndroom worden beschreven (inclusief veranderde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Bij gelijktijdige klinisch gerechtvaardigde behandeling met ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen is het aan te raden de patiënt afdoende te observeren.

Bij patiënten met adenotonsillaire chirurgie kan preventie van misselijkheid en braken met ondansetron een occulte bloeding maskeren. Daarom moeten dergelijke patiënten na toediening van ondansetron nauwlettend worden opgevolgd.

#### *Pediatrische patiënten:*

Pediatrische patiënten die ondansetron krijgen in combinatie met hepatotoxische chemotherapeutica dienen nauwlettend te worden opgevolgd voor een verminderde leverfunctie.

#### CINV

Bij het berekenen van de dosis op basis van mg/kg en toediening van drie doses met tussenperioden van 4 uur, is de totale dagelijkse dosis hoger dan bij toediening van een enkele dosis van 5 mg/m<sup>2</sup> gevolgd door een orale dosis. De comparatieve efficiëntie van deze twee verschillende doseerschema's werd niet onderzocht in klinische studies. Vergelijking tussen onderzoeken indiceert een gelijkaardige efficiëntie voor beide doseerschema's (rubriek 5.1).

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Dit geneesmiddel bevat 3,34 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

### 4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het is niet bewezen dat ondansetron het metabolisme van andere geneesmiddelen, die er vaak tegelijk mee worden toegediend, versnelt of vertraagt. In specifieke studies is aangetoond dat ondansetron geen interactie aangaat met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol (metabolisering), morfine, lidocaïne, propofol of thiopental.

#### *Tramadol*

De analgetische werking van tramadol komt deels via een serotonineafhankelijk mechanisme tot stand. Men vermoedt dat ondansetron van invloed is op deze analgetische werking omdat het een 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist is. Bovendien wijzen gegevens uit kleine studies erop dat ondansetron het analgetisch effect van tramadol kan verminderen.

#### *Geneesmiddelen die het cytochroom P450 remmen*

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door verschillende cytochroom-P-450 enzymen in de lever: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Door de veelsoortigheid aan metabolische enzymen die ondansetron kunnen metaboliseren, wordt enzyminhibitie of verminderde activiteit van één enzym (bv. CYP2D6 genetische deficiëntie) normaal gecompenseerd door andere enzymen en zou weinig of geen opmerkelijke wijziging mogen geven in de algemene klaring of dosering van ondansetron.

#### *CYP3A4-inductoren*

Bij patiënten die werden behandeld met krachtige CYP3A4-inductoren (d.w.z. fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) was de orale klaring van ondansetron verhoogd en was de concentratie van ondansetron in het bloed verlaagd.

#### *QT-verlengende geneesmiddelen (bijv. anthracyclinen)*

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 erytromycine of ketoconazol), antiaritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol of timolol) kan het risico op aritmieën verhogen (rubriek 4.4).

#### *Serotonerge geneesmiddelen (inclusief SSRI's en SNRI's)*

Er zijn postmarketingrapporten waarin patiënten met het serotoninesyndroom worden beschreven (inclusief veranderde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief SSRI's en SNRI's). (Zie speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

#### *Apomorfine*

Op grond van rapporten over ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies bij toediening van ondansetron met apomorfinehydrochloride is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

### 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

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

het eerste trimester gepaard met een verhoogd risico op orale spleten (3 bijkomende gevallen per 10.000 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

Tests hebben aangetoond dat ondansetron wordt afgescheiden in de melk van zogende dieren (zie rubriek 5.3). Daarom is het geven van borstvoeding door moeders die ondansetron toegediend krijgen niet aanbevolen.

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

Psychomotorische testen wijzen er niet op dat ondansetron een negatieve invloed heeft op het functioneren of dat het een sedatief effect heeft. Op grond van de farmacologie van ondansetron zijn geen nadelige effecten op deze activiteiten te verwachten. Ondansetron B. Braun 2 mg/ml heeft derhalve geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De volgende frequentietерminologie wordt gebruikt:

zeer vaak:  $\geq 1/10$ ;

vaak:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ;

soms:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ;

zelden:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ;

zeer zelden:  $< 1/10.000$

niet bekend: (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Of een bijwerking zeer vaak, vaak of soms optreedt, is in het algemeen bepaald op grond van gegevens uit klinische onderzoeken die zijn verkregen met het princeps geneesmiddel. In deze onderzoeken werd de frequentie van bijwerkingen bij de placebo in aanmerking genomen. Of een bijwerking zelden of zeer zelden optreedt, is in het algemeen bepaald op grond van postmarketinggegevens die in ongecontroleerde omstandigheden voor het princeps geneesmiddel zijn verkregen.

De volgende frequenties gelden naar schatting bij de gebruikelijke aanbevolen doseringen van ondansetron.

#### Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties, soms ernstig met anafylaxie. Anafylaxie kan dodelijk zijn.

#### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Soms: Stoornissen met onwillekeurige bewegingen zoals extrapiramidale reacties, bv. oculogyrische crisis/dystonische reacties en dyskinesie zonder doorslaggevend bewijs van blijvende klinische gevolgen en convulsies (bv. epileptische spasmen), hoewel er bij ondansetron geen bekende farmacologische mechanismen kunnen worden aangetoond die deze effecten zouden kunnen veroorzaken.

Zelden: Duizeligheid tijdens snelle intraveneuze toediening

#### Psychische stoornissen

Zeer zelden: Depressie

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### Oogaandoeningen

- Zelden: Voorbijgaande gezichtsstoornissen (bv. troebel zien) voornamelijk bij snelle intraveneuze toediening.
- Zeer zelden: Voorbijgaande blindheid, voornamelijk bij intraveneuze toediening. Bij de meerderheid van de gemelde gevallen van blindheid was de blindheid binnen 20 minuten verdwenen. De meeste patiënten werden behandeld met chemotherapeutische middelen, waaronder cisplatine. Bij sommige gemelde gevallen van voorbijgaande blindheid werd een corticale oorzaak opgegeven.

### Hartaandoeningen

- Soms: Pijn in de borst met of zonder depressie van het ST-segment, hartritmestoornissen en bradycardie. Hartritmestoornissen kunnen in individuele gevallen dodelijk zijn.
- Zelden: QTc-verlenging (waaronder torsade de pointes).
- Niet bekend: Myocardischemie (zie rubriek 4.4).

### Bloedvataandoeningen

- Vaak: Gevoel van opvliegers of warmte.
- Soms: Hypotensie.

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- Soms: De hik.

### Maagdarmsstelselaandoeningen

- Vaak: Het is bekend dat Ondansetron de doorvoertijd door de dikke darm verhoogt, waardoor bij sommige patiënten constipatie kan ontstaan.

### Lever- en galaandoeningen

- Soms: Er werden asymptomatische verhogingen in de leverfunctietests waargenomen. Deze reacties werden voornamelijk waargenomen bij patiënten die chemotherapie kregen met cisplatine.

### Huid- en onderhuidaandoeningen

- Soms: Overgevoeligheidsreacties kunnen voorkomen rond de injectieplaats (bv. huiduitslag, urticaria, jeuk).

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Vaak: Plaatselijke reacties op de intraveneuze injectieplaats.

### Pediatrische patiënten

Het bijwerkingsprofiel bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met dat van volwassenen.

### 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## 4.9 Overdosering

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### *Symptomen*

Er is weinig ervaring met overdosering van ondansetron. In de meerderheid van de gevallen leken de symptomen op de symptomen die al gemeld waren bij patiënten die werden behandeld met de aanbevolen doseringen. (zie rubriek 4.8). Gemelde symptomen waren gezichtsstoornissen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale episode met voorbijgaande tweedegraads AV-blokkering. In alle gevallen verdwenen de symptomen volledig.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke manier. ECG-bewaking is aan te bevelen in gevallen van overdosering.

### Pediatrische patiënten

Gevalen bij pediatrische patiënten overeenkomend met serotoninesyndroom zijn gemeld na onopzettelijke orale overdosering van ondansetron (geschatte inname van meer dan 4 mg/kg) bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 12 maanden tot 2 jaar.

### *Behandeling*

Er bestaat geen specifiek antigif voor overdosering van ondansetron. Daarom moet in alle gevallen van vermoede overdosis de gepaste symptomatische en ondersteunende behandeling worden gegeven.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen misselijkheid en braken, Serotonine (5HT<sub>3</sub>) antagonist

ATC Code: A04AA01

### Werkingsmechanisme

Ondansetron is een krachtige, uiterst selectieve 5-hydroxytryptamine receptor 3 (5HT<sub>3</sub>) antagonist. De exacte werking bij de controle van misselijkheid en braken is niet bekend.

Chemotherapeutische middelen en radiotherapie kunnen de afgifte veroorzaken van 5HT in de dunne darm, waardoor een braakreflex wordt opgewekt door de activatie van vagale afferenten via 5HT<sub>3</sub> receptoren. Ondansetron houdt het opwekken van deze reflex tegen. Activatie van vagale afferenten kan ook een afgifte veroorzaken van 5HT in de area postrema, gelegen onderaan de vierde ventrikel, en dit kan ook het braken bevorderen door een centraal mechanisme. Dus de werking van ondansetron in het beheersen van misselijkheid en braken veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie is waarschijnlijk toe te schrijven aan het antagonisme van 5HT<sub>3</sub> receptoren op neuronen die zich bevinden in het perifere en centrale zenuwstelsel. Het werkingsmechanisme bij postoperatieve misselijkheid en braken is niet bekend, maar er is een verband met cytotoxisch geïnduceerde misselijkheid en braken.

Ondansetron verandert de prolactineconcentraties in het plasma niet.

### Farmacodynamische effecten

De rol van ondansetron bij de behandeling van door opiaten veroorzaakt braken is nog niet achterhaald.

Het effect van ondansetron op de QTc-tijd werd geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde placebo- en positief (moxifloxacin) gecontroleerde crossoverstudie bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. Ondansetrondoses omvatten 8 mg en 32 mg, gedurende 15 minuten intraveneus geïnfundeerd. Bij de hoogste geteste dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde verschil (bovengrens van 90% BI) in QTcF ten opzichte van placebo na basislijncorrectie 19,6 (21,5) msec. Bij de lagere geteste dosis van 8 mg was het maximale gemiddelde verschil (bovengrens van 90% BI) in QTcF ten opzichte van placebo na basislijncorrectie 5,8 (7,8) msec. In deze studie waren er geen QTcF-metingen hoger dan 480 msec en geen QTcF-verlenging was hoger dan 60 msec. Bij de

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

gemeten electrocardiografische PR- of QRS-intervallen werden geen significante veranderingen waargenomen.

### Pediatische patiënten

#### 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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. Er was geen verschil in de algemene frequentie of in de aard van de bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

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/m<sup>2</sup> 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 de algemene frequentie of in de aard van de bijwerkingen tussen de twee 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 ≥ 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 episod(en) 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 pediatische patiënten van maximaal 40 kg, 4 mg voor pediatische 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.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 24 uur

Studie	Eindpunt	Ondansetron %	Placebo %	p-waarde
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	geen misselijkheid	64	51	0,004
S3GT11	geen braken	60	47	0,004

CR = geen periode van braken, geen noodmedicatie en geen staken van de behandeling

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron blijven onveranderd bij een herhaaldelijke dosering.

Een rechtstreeks verband tussen de plasmaconcentratie en het anti-emetische effect werd nog niet vastgesteld.

#### Absorptie

Na orale toediening wordt ondansetron passief en volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en ondergaat een first-pass effect (de biologische beschikbaarheid is ongeveer 60%).

Piekplasmaconcentraties van ongeveer 30 ng/ml werden ongeveer 1,5 uur na een dosis van 8 mg bereikt. Voor doseringen boven de 8 mg is de toename van de systemische blootstelling aan ondansetron met de dosis groter dan de verhouding; dit kan bij hogere orale doses leiden tot een verminderd first-pass effect. Na orale toediening is de biologische beschikbaarheid licht verhoogd door de aanwezigheid van voedsel, maar wordt niet beïnvloed door antacida.

Een intraveneus infuus van ondansetron 4 mg over een periode van 5 minuten leidt tot piekplasmaconcentraties van ongeveer 65 ng/ml. Na intramusculaire toediening van ondansetron werden piekplasmaconcentraties van ongeveer 25 ng/ml bereikt binnen de 10 minuten na injectie.

#### Distributie

De beschikking van ondansetron na orale, intramusculaire (IM) en intraveneuze (IV) toediening is gelijk, met een steady-state distributievolume van ongeveer 140 l. Een gelijkaardige systemische blootstelling wordt verkregen na IM en IV toediening van ondansetron.

De eiwitbinding van Ondansetron is matig (70-76%).

#### Biotransformatie

Ondansetron wordt hoofdzakelijk gezuiverd uit de systemische circulatie door het hepatische metabolisme via meervoudige enzymatische wegen. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (het debrisoquine polymorfisme) heeft geen invloed op de farmacokinetiek van ondansetron.

#### Eliminatie

Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 3 uur.

#### Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

*Kinderen en adolescenten (van 1 maand tot 17 jaar)*

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Bij pediatrische 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.

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 leeftijdsgelateerde 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.

### *Oudere patiënten*

Vroege fase I-onderzoeken bij gezonde bejaarde vrijwilligers lieten een lichte leeftijdsgebonden reductie in klaring, en een stijging van de halfwaardetijd van ondansetron zien. Ruime variabiliteit tussen patiënten resulteerde echter in aanzienlijke overlap in farmacokinetische parameters tussen jonge (< 65 jaar oud) en oudere patiënten (≥ 65 jaar oud) en er werden geen algemene verschillen waargenomen in veiligheid of werkzaamheid tussen jonge en oudere kankerpatiënten die in klinische studies voor CINV waren opgenomen ter ondersteuning van een andere doseringsaanbeveling voor ouderen.

Op basis van recentere ondansetronplasmaconcentraties en blootstelling-responsmodellering wordt een groter effect voorspeld op QTcF bij patiënten ≥ 75 jaar oud in vergelijking met jongvolwassenen. Er wordt specifieke doseringsinformatie gegeven voor patiënten ouder dan 65 jaar en ouder dan 75 jaar (zie rubriek 4.2).

### *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen (creatinineklaring van 15-60 ml/minuut) 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 intraveneuze toediening niet wezenlijk veranderd zijn.

### *Leverfunctiestoornissen*

Na een orale, intraveneuze of intramusculaire toediening bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis was de systemische klaring van ondansetron opmerkelijk verlaagd met verlegde

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

eliminatie halfwaardetijden (15-32 uur) en benaderde de biologische beschikbaarheid de 100% als gevolg van de verminderde presystemische stofwisseling.

### *Genderverschillen*

Er werden genderverschillen aangetoond in de dispositie van ondansetron; vrouwen vertoonden na inname van een orale dosis een hogere snelheid en mate van absorptie en een verminderde systemische klaring en distributievolume (aangepast aan het gewicht).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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 moedermelk van ratten, de melk/plasmaverhouding bedroeg 5.2:1.

In een studie bij gekloonde menselijke cardiale ionkanalen werd aangetoond dat ondansetron een invloed kan uitoefenen op de cardiale repolarisatie via blokkering van de HERG kaliumkanalen. De klinische relevantie van deze vaststelling is nog onbekend.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Natriumcitraat dihydraat  
Citroenzuur monohydraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve met de geneesmiddelen vermeld in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopend:

Glazen ampul van 2 ml: 36 maanden  
Glazen ampul van 4 ml: 24 maanden  
Ampullen van polyethyleen (LDPE): 24 maanden

#### Injectie:

Na de eerste opening moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

#### Infuus:

De chemische en fysische instabiliteit van het verdunde geneesmiddel werd aangetoond gedurende 48 uur bij 25 °C met de oplossingen weergegeven in rubriek 6.6.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het verdunde geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarduur en -condities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde steriele omstandigheden.

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

De verdunde oplossingen moeten beschermd worden tegen licht.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaring

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Ampullen van polyethyleen (LDEP): Bewaren beneden 25°C

Glazen ampullen: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Heldere glazen ampullen type I van 2 ml en 4 ml  
verkrijgbaar in verpakkingen van 5 x 2 ml, 10 x 2 ml  
5 x 4 ml, 10 x 4 ml.
- Ampullen in polyethyleen (LDPE) van 4 ml  
verkrijgbaar in verpakkingen van 20 x 4 ml.

De polyethyleen ampullen zijn speciaal ontworpen voor gebruik met luer en luer lock spuiten. Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in de handel verkrijgbaar.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi na gebruik de ampul en alle resterende inhoud weg.

De oplossing dient voor gebruik visueel te worden gecontroleerd (ook na verdunning). Alleen heldere oplossingen die geen vaste deeltjes bevatten mogen worden gebruikt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### *Verdunning*

Ondansetron 2 mg/ml kan worden verdund met de volgende oplossingen voor infusie tot de concentraties ondansetron weergegeven in rubriek 4.2:

Natriumchloride 9 mg/ml (0,9 gew./vol.%)

Glucose 50 mg/ml (5 gew./vol.%) oplossing

Mannitol 100 mg/ml (10 gew./vol.%) oplossing

Ringer lactaatoplossing

Opmerking:

De oplossing voor injectie mag niet worden gesteriliseerd in een autoclaaf!

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

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Strasse 1  
34212 Melsungen, Duitsland

*Postadres:*  
34209 Melsungen, Duitsland

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

- Glazen ampullen van 2 ml: BE316881
- Glazen ampullen van 4 ml: BE316897
- Ampullen van 4 ml in polyethyleen: BE421644

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

- BE316881: 28/04/2008
- BE316897: 28/04/2008
- BE421644: 05/03/2013

Datum van hernieuwing van de vergunning:

- BE316881: 27/04/2011
- BE316897: 27/04/2011
- BE421644:

### **10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2024