

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

SETOFILM 4 mg, orodispergeerbare folies
SETOFILM 8 mg, orodispergeerbare folies

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Setofilm 4 mg, orodispergeerbare folies:
Elke folie bevat 4 mg ondansetron (als base)

Setofilm 8 mg, orodispergeerbare folies:
Elke folie bevat 8 mg ondansetron (als base)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare folie.

Setofilm 4 mg, orodispergeerbare folie:
Witte, rechthoekige (3 cm²), orodispergeerbare folie.

Setofilm 8 mg, orodispergeerbare folie:
Witte, rechthoekige (6 cm²), orodispergeerbare folie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

- Preventie van acute misselijkheid en braken veroorzaakt door matig-emetogene chemotherapie.
- Preventie en behandeling van vertraagde misselijkheid en braken, veroorzaakt door matig- tot sterk-emetogene chemotherapie.
- Preventie en behandeling van acute en vertraagde misselijkheid en braken, veroorzaakt door sterk-emetogene radiotherapie.
- Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV: post-operative nausea and vomiting).

Pediatrische populatie:

- Behandeling van chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken bij kinderen \geq 6 maanden.
- Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) bij

kinderen \geq 4 jaar.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Setofilm is enkel aangewezen voor oraal gebruik. Gelieve voor andere toedieningsvormen van ondansetron de relevante SKP te raadplegen.

Setofilm kan aangewezen zijn bij patiënten met een verhoogd risico op aspiratie. Het kan nuttig zijn voor patiënten die moeite hebben met slikken, zoals kinderen of ouderen.

Wijze van toediening

- De Setofilm orodispergeerbare folie moet uit het afzonderlijke zakje worden gehaald en daarbij mag de folie niet beschadigd worden.
- Open het zakje enkel aan de afscheurstrip en scheur deze er langzaam af. Knip of snijd niet in het zakje.
- Controleer voor gebruik of de folie beschadigd is. Er mogen enkel onbeschadigde folies worden gebruikt.
- De mond van de patiënt moet leeg zijn en zijn/haar vingers moeten droog zijn vooraleer de Setofilm orodispergeerbare folie op de tong wordt geplaatst.
- De folie moet in enkele seconden, zonder water, desintegreren op de tong (in het speeksel, dat daarna ingeslikt moet worden).

Dosering

4.2.1 Door chemo- en radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken

Volwassenen:

De kans op emetogene verschijnselen bij het behandelen van kanker kan uiteenlopen, afhankelijk van de doses en combinaties van de chemotherapie- en radiotherapieregimes die worden toegepast. De keuze van het doseringsschema moet worden bepaald naar gelang de ernst van de emetogene belasting.

Emetogene chemotherapie en radiotherapie

Ondansetron kan rectaal, oraal, intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Setofilm is een orale formulering. De aanbevolen dosis is 8 mg 1 tot 2 uur voorafgaand aan de behandeling, gevolgd door een orale dosis van 8 mg 12 uur later.

Om vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur te voorkomen, moet de orale behandeling met Setofilm worden voortgezet tot 5 dagen na een behandelingsprocedure. De aanbevolen dosis voor orale toediening is 8 mg, tweemaal daags.

Sterk-emetogene chemotherapie (bv. hoge dosis cisplatine)

Ondansetron kan oraal, rectaal, intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Setofilm is een orale formulering. De aanbevolen dosis voor oraal gebruik is 24 mg, ingenomen samen met een orale dosis van 12 mg dexamethason natriumfosfaat, 1 tot 2 uur voorafgaand aan de behandeling.

Om vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur te voorkomen, moet de orale behandeling met Setofilm worden voortgezet tot 5 dagen na een behandelingsprocedure. De aanbevolen dosis voor orale toediening is 8 mg, tweemaal daags.

Pediatrische patiënten:

Chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV)

De dosis voor CINV kan worden berekend op basis van het lichaamsoppervlak (BSA, Body surface area) of het lichaamsgewicht - zie tabel 1 hieronder. Dosering op basis van gewicht resulteert in hogere totale dagdoses dan dosering op basis van BSA. (Zie rubriek 4.4 en 5.1.)

Er zijn geen gegevens beschikbaar uit gecontroleerde klinische studies over het gebruik van ondansetron voor de preventie van vertraagde of langdurige CINV of over het gebruik van ondansetron bij radiotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken (RINV- radiotherapy-induced nausea and vomiting) bij kinderen.

Ondansetron moet onmiddellijk vóór de chemotherapie als één enkele intraveneuze dosis worden toegediend. De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

Twaalf uur later kan met de orale toediening worden begonnen en deze kan tot 5 dagen worden aangehouden. Zie tabel 1 hieronder.

De totale dagdosis mag niet hoger zijn dan de dosis voor volwassenen van 32 mg.

Tabel 1: Op BSA en gewicht gebaseerde dosering voor gebruik bij chemotherapie

BSA	Dag 1^{a,b}	Dag 2-6^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v.* plus 2 mg** oraal 12 u. later	2 mg** oraal om de 12 u.
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v.* plus 4 mg oraal 12 u. later	4 mg oraal om de 12 u.
Gewicht	Dag 1^{a,b}	Dag 2-6^b
≤ 10 kg	Tot 3 i.v.* doses van 0,15 mg/kg om de 4 uur	2 mg** oraal om de 12 u.
> 10 kg	Tot 3 i.v.* doses van 0,15 mg/kg om de 4 uur	4 mg oraal om de 12 u.

^a De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

^b De totale dagdosis mag niet hoger zijn dan de dosis voor volwassenen van 32 mg.

*Setofilm bestaat enkel in een orale toedieningsvorm en is niet beschikbaar als intraveneuze formulering.

**Setofilm is uitsluitend verkrijgbaar in folies van 4 mg en 8 mg. Een folie kan niet in tweeën worden gedeeld om een dosis van 2 mg te verkrijgen.

Ouderen:

Ondansetron wordt goed verdragen door patiënten ouder dan 65 en er is geen aanpassing van de dosis, toedieningsfrequentie of toedieningsweg nodig.

Voorschrijvende artsen die ondansetron wensen te gebruiken bij volwassenen, adolescenten of kinderen voor de preventie van vertraagde misselijkheid en braken geassocieerd met

chemotherapie of radiotherapie moeten daarbij rekening houden met de gangbare praktijk en relevante richtlijnen.

4.2.2 Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)

Volwassenen:

Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)

Voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken is de aanbevolen orale dosis 16 mg, 1 uur voorafgaand aan de anesthesie.

Een andere mogelijkheid is om 8 mg één uur vóór de anesthesie te gebruiken, gevolgd door nog eens twee doses van 8 mg met een interval van acht uur.

Behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)

Voor de behandeling van aangetoonde PONV wordt intraveneuze of intramusculaire toediening aanbevolen.

Pediatrische patiënten:

Postoperatieve misselijkheid en braken

Voor de preventie en behandeling van PONV wordt langzame intraveneuze injectie aanbevolen.

Voor toediening aan kinderen die ≥ 40 kg wegen, kan Setofilm ook oraal worden toegediend in een dosis van 4 mg één uur voorafgaand aan de anesthesie, gevolgd door één bijkomende dosis van 4 mg 12 uur later.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van ondansetron voor de behandeling van PONV bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Ouderen:

De ervaring met het gebruik van ondansetron voor de preventie en behandeling van PONV bij ouderen is beperkt. Bij chemotherapiepatiënten ouder dan 65 jaar wordt ondansetron echter wel goed verdragen.

Speciale populaties - beide indicaties:

Patiënten met nierinsufficiëntie:

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

Patiënten met leverinsufficiëntie:

De klaring van ondansetron is aanzienlijk verminderd en de serumhalfwaardetijd aanzienlijk verlengd bij proefpersonen met matig of ernstig leverfalen. Bij deze patiënten mag de totale dagdosis van 8 mg niet worden overschreden.

Patiënten met traag metabolisme van sparteïne/debrisoquine:

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is niet veranderd bij patiënten gekwalificeerd als slechte metaboliseerders van sparteïne en debrisoquine. Bijgevolg zullen herhaaldelijke toedieningen bij deze patiënten hetzelfde niveau van geneesmiddelenblootstelling opleveren als bij de rest van de algemene bevolking. Een aanpassing van de dagelijkse dosering of toedieningsfrequentie is niet vereist.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ondansetron, of voor andere selectieve 5-HT₃-receptorantagonisten (bv. granisetron, dolasetron) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Bij gebruik van ondansetron samen met apomorfine hydrochloride werd ernstige hypotensie en verlies van bewustzijn gemeld. Gelijktijdig gebruik met apomorfine is daarom gecontra-indiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is melding gemaakt van overgevoeligheidsreacties bij patiënten die ook bij andere selectieve 5HT₃-receptorantagonisten overgevoeligheidsreacties vertoonden.

Ademhalingsproblemen moeten symptomatisch worden behandeld en behandelende artsen moeten er bijzondere aandacht aan besteden, daar ze kunnen wijzen op overgevoeligheidsreacties.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke wijze (zie Klinische Farmacologie). Daarenboven zijn post-marketing gevallen van Torsade de Pointes gemeld bij patiënten die ondansetron gebruiken. Vermijd ondansetron bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom. Ondansetron moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die een verlenging van het QT-interval hebben of kunnen ontwikkelen, met inbegrip van patiënten met elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmieën, of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die tot QT-verlenging of elektrolytafwijkingen leiden.

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 moeten op de tekenen en symptomen van myocardischemie worden gewezen.

Hypokaliëmie and hypomagnesiëmie moeten voorafgaand aan de toediening van ondansetron worden gecorrigeerd.

Er zijn post-marketing meldingen van patiënten met serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening (zie rubriek 4.5), inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen, na het gelijktijdig gebruik van ondansetron en buprenorfine/opioïden of andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder MAO-remmers, tricyclische antidepressiva, selectieve serotonine

heropnameremmers (SSRIs) en serotonine noradrenaline heropnameremmers (SNRIs). Als gelijktijdige behandeling met ondansetron en buprenorfine/opioïden of andere serotonerge geneesmiddelen klinisch gerechtvaardigd is, dan wordt een passende observatie van de patiënt geadviseerd, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisverhogingen. Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen.

Ondansetron vertraagt de doorgang in de dikke darm en zodoende moeten patiënten met symptomen van subacute darmobstructie na toediening geobserveerd worden.

Bij patiënten die adenotonsillaire chirurgie ondergaan, kan preventie van misselijkheid en braken met ondansetron occulte bloeding maskeren. Daarom moeten dergelijke patiënten na toediening van ondansetron zorgvuldig worden bewaakt.

Pediatrische patiënten:

Pediatrische patiënten die ondansetron toegediend krijgen met hepatotoxische chemotherapeutica dienen zorgvuldig geobserveerd te worden op verslechtering van de leverfuncties.

Chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken:

Wanneer de dosis wordt berekend op basis van mg/kg en er met een interval van 4 uur drie doses worden toegediend, zal de totale dagdosis hoger zijn dan bij één enkele dosis van 5 mg/m² gevolgd door een orale dosis. Hoe deze twee verschillende dosisregimes zich tot elkaar verhouden op het vlak van werkzaamheid werd niet onderzocht in klinische studies. Een onderlinge vergelijking van studies toont aan dat beide doseringsmethoden een vergelijkbare werkzaamheid hebben. Zie rubriek 5.1.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Apomorfine: Op basis van rapporten van ernstige hypotensie en verlies van bewustzijn bij gebruik van ondansetron samen met apomorfine hydrochloride is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

Er is geen bewijs geleverd dat ondansetron de stofwisseling van andere geneesmiddelen waar het vaak mee wordt gebruikt stimuleert of afremt. Specifieke studies toonden aan dat er geen interacties plaatsvinden wanneer ondansetron wordt toegediend samen met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lignocaïne, thiopental of propofol.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door meerdere hepatische cytochroom P-450 enzymen: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Door dit veelvoud aan metabole enzymen die ondansetron kunnen metaboliseren, wordt inhibitie van enzymen of verminderde activiteit van een enzym (bv. genetische afwijking van CYP2D6) normaal gezien gecompenseerd door andere enzymen en zou moeten resulteren in weinig of geen significante wijziging van de algemene klaring van ondansetron of van de dosisvereisten.

Er zijn post-marketing meldingen van patiënten met serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen, na het gelijktijdig gebruik van ondansetron en buprenorfine/opioïden of andere serotonerge

geneesmiddelen (waaronder MAO-remmers, tricyclische antidepressiva, SSRI's en SNRI's). (Zie rubriek 4.4.)

Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine: Bij patiënten die met krachtige inductoren van CYP3A4 werden behandeld nam de orale klaring van ondansetron toe en was de concentratie ondansetron in het bloed afgenomen.

Tramadol: Gegevens uit kleinschalige studies geven aan dat ondansetron het pijnstillende effect van tramadol kan verminderen.

Het gebruik van ondansetron in combinatie met QT-verlengende geneesmiddelen kan extra QT-verlenging tot gevolg hebben. Door gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bv. anthracyclines zoals doxorubicine of daunorubicine, of trastuzumab), antibiotica (zoals erythromycine), antischimmelmiddelen (zoals ketoconazol), anti-aritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol of timolol) kan het risico op aritmie toenemen. (Zie rubriek 4.4.)

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 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

Door onderzoek is aangetoond dat ondansetron in de melk van zogende dieren wordt opgenomen. Daarom wordt moeders die ondansetron gebruiken geadviseerd hun zuigelingen geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

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

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

Ondansetron heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Psychomotorische tests hebben aangetoond dat ondansetron de vaardigheden niet aantast en geen aanleiding geeft tot sedatie. Op basis van de farmacologie van ondansetron worden geen nadelige effecten op dergelijke activiteiten voorspeld.

4.8 Bijwerkingen

In de opsomming hieronder zijn de bijwerkingen vermeld per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). De zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden voornamelijk afgeleid uit de gegevens van klinische studies. Er werd rekening gehouden met de incidentie bij placebo. De zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen werden voornamelijk geïdentificeerd op basis van spontaan verkregen gegevens na het in de handel brengen van het geneesmiddel.

De navolgende frequenties zijn ingeschat op basis van het gebruik van standaard doses ondansetron zoals per indicatie en formulering aanbevolen.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Acute overgevoelighedsreacties, soms ernstig, inclusief anafylaxie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn.

Soms: Aanvallen, bewegingsstoornissen waaronder extrapiramidale reacties (zoals dystonische reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie werden waargenomen zonder sluitend bewijs van blijvende klinische gevolgen).

Zelden: Duizeligheid tijdens snelle intraveneuze toediening.

Oogaandoeningen

Zelden: Voorbijgaande zichtstoornissen (bv. wazig zicht), hoofdzakelijk tijdens intraveneuze toediening.

Zeer zelden: Voorbijgaande blindheid, hoofdzakelijk tijdens intraveneuze toediening.

De meeste gevallen van blindheid waren binnen de 20 minuten voorbij. De meeste patiënten hadden chemotherapeutica gekregen waar cisplatine deel van uitmaakte. Voor een aantal van de gevallen van voorbijgaande blindheid werd gemeld dat ze corticaal van oorsprong waren.

Hartaandoeningen

Soms: Aritmie, pijn op de borst, met of zonder ST-segmentdepressie, bradycardie.

Zelden: QTc-verlenging (inclusief Torsade de Pointes).

Niet bekend: myocardischemie (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Vaak: Warmte- of gloeigevoel.

Soms: Hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hikken.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Constipatie.

Lever- en galaandoeningen

Soms: Asymptotisch hoge waarden bij leverfunctietesten. Deze effecten werden vaak waargenomen bij patiënten die chemotherapie met cisplatine ondergingen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: Toxische huiduitslag zoals toxische epidermale necrolyse.

Pediatrie patiënten

Het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met dat bij 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

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is momenteel weinig bekend over overdosering met ondansetron. Een beperkt aantal patiënten kreeg evenwel een overdosis. Gemelde manifestaties van een overdosis waren onder meer gezichtsstoornissen, zware constipatie, hypotensie en vasovagale episodes met voorbijgaand tweedegraads AV-blok. In alle gevallen trad volledig herstel op.

Ondansetron verlengt het QT interval op een dosisafhankelijke wijze. ECG-controle wordt aanbevolen in gevallen van overdosering.

Er bestaat geen specifiek tegengif voor ondansetron en daardoor moet in alle gevallen waarbij een overdosis wordt vermoed symptomatisch en ondersteunend worden behandeld zoals aangewezen.

Gebruik van ipecacuanha om een overdosis ondansetron te behandelen wordt niet aanbevolen, daar patiënten er door de anti-emetische werking van ondansetron wellicht niet op zouden reageren.

Pediatrie populatie

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-emetica en misselijkheidssremmers, serotonine (5-HT₃)-antagonisten.

ATC-code: A04AA01

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve 5-HT₃-receptorantagonist.

De exacte werking voor het onder controle houden van misselijkheid en braken is niet bekend. Chemotherapeutica en radiotherapie kunnen 5HT doen vrijkomen in de dunne darm wat een braakreflex op gang brengt doordat via 5HT₃-receptoren vagale afferenten geactiveerd worden. Ondansetron blokkeert het op gang komen van deze reflex. Activatie van vagale afferenten kan ook 5HT doen vrijkomen in de area postrema, de bodem van de vierde ventrikel, hetgeen braken kan bevorderen door middel van een centraal mechanisme. Zodoende kan de werking van ondansetron bij het behandelen van door cytotoxische chemo- en radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken wellicht worden toegeschreven aan antagonisme van 5-HT₃-receptoren op neuronen die zich in zowel het perifere als het centrale zenuwstelsel bevinden. De werkingsmechanismen bij postoperatieve misselijkheid en braken zijn onbekend, maar er zijn wellicht procesovereenkomsten met de trajecten van cytotoxisch geïnduceerde misselijkheid en braken.

Ondansetron brengt geen veranderingen in plasma-prolactineconcentraties teweeg.

De rol die ondansetron speelt in door opiaten-geïnduceerde emese is nog niet vastgesteld.

Het effect van ondansetron op het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo en positief (moxifloxacin) gecontroleerde crossover-studie bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. Ondansetron werd intraveneus toegediend gedurende 15 minuten in doses van 8 mg en 32 mg. Bij de hoogste onderzochte dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% betrouwbaarheidsinterval) verschil in QTcF ten opzichte van de placebo na baseline-correctie 19,6 (21,5) msec. Bij de laagste onderzochte dosis van 8 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% betrouwbaarheidsinterval) verschil in QTcF ten opzichte van de placebo na baseline-correctie 5,8 (7,8) msec. In deze studie werd er geen QTcF gemeten van meer dan 480 msec en geen enkele QTcF-verlenging bedroeg meer dan 60 msec. Er werden geen significante wijzigingen waargenomen in de gemeten electrocardiografische PR- of QRS-intervallen.

Pediatrische patiënten:

Chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken

De werkzaamheid van ondansetron bij het beheersen van door kanker-chemotherapie veroorzaakte emese en misselijkheid is beoordeeld in een dubbelblinde gerandomiseerde studie met medewerking van 415 patiënten tussen 1 en 18 jaar oud. Op de dagen waarop chemotherapie werd toegediend, kregen de patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m² intraveneus + ondansetron 4 mg oraal na 8-12 uur; of ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus + placebo oraal na 8-12 uur. Na de chemotherapie kregen beide groepen 3 dagen lang tweemaal daags 4 mg ondansetron oraal toegediend. Volledige controle over het braken op de ergste dag van 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 gedurende 3 dagen 4 mg ondansetron tweemaal daags in siroopvorm. Er was geen verschil in de algemene incidentie of aard van bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

Een dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie bij 438 patiënten van 1 tot 17 jaar oud toonde volledige controle over de emese op de slechtste chemotherapiedag bij:

- 73% van de patiënten met intraveneuze toediening van ondansetron in een dosering van 5 mg/m² i.v. samen met 2-4 mg dexamethason oraal.
- 71% van de patiënten aan wie ondansetron oraal werd toegediend in een dosering van 8 mg + 2-4 mg dexamethason oraal, op de chemotherapiedagen.

Na de chemotherapie kregen beide groepen tweemaal daags 4 mg ondansetron oraal toegediend, gedurende 2 dagen. Er was geen verschil in de algemene incidentie of aard van bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

In een niet-comparatieve open-labelstudie met één patiëntengroep werd onderzoek gedaan naar de werkzaamheid van ondansetron bij 75 kinderen van 6 tot 48 maanden oud. Alle kinderen kregen intraveneus drie doses van 0,15 mg/kg ondansetron, toegediend 30 minuten voor aanvang van de chemotherapie, en vervolgens 4 en 8 uur na de eerste dosis. Bij 56% van de patiënten werd volledige emesebeheersing gerealiseerd.

In een andere niet-comparatieve open-labelstudie met één groep werd de werkzaamheid onderzocht van één intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg ondansetron, gevolgd door 2 orale doses ondansetron van 4 mg bij kinderen < 12 jaar oud, en van 8 mg bij kinderen ≥ 12 jaar oud (totaal aantal kinderen n = 28). Bij 42% van de patiënten werd volledige emesebeheersing gerealiseerd.

Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken

De werkzaamheid van een enkelvoudige dosis ondansetron bij de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken is onderzocht in een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie met 670 kinderen tussen 1 en 24 maanden oud (postconceptuele leeftijd ≥ 44 weken, gewicht ≥ 3 kg). Voor de opgenomen proefpersonen was gepland dat zij electieve chirurgie onder algemene verdoving zouden ondergaan. Zij hadden een ASA-status ≤ III. Binnen 5 minuten na het begin van de anesthesie werd een enkelvoudige dosis van ondansetron 0,1 mg/kg toegediend. Het gedeelte van de patiënten dat gedurende de 24-urige beoordelingsperiode (ITT) minstens één emese-episode ervoer, was bij patiënten op placebo hoger dan bij degenen die ondansetron kregen (28% vs. 11%, p < 0,0001).

Er vonden vier dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies plaats bij 1469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (2 tot 12 jaar oud) die algemene verdoving kregen. De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel enkelvoudige intraveneuze doses ondansetron (0,1 mg/kg voor pediatrie patiënten die 40 kg of minder wegen, 4 mg voor pediatrie patiënten die meer dan 40 kg wegen; aantal patiënten = 735) of placebo (aantal patiënten = 734). Het onderzoeksgeneesmiddel werd toegediend gedurende ten minste 30 seconden, onmiddellijk voorafgaand aan of volgend op start van de anesthesie. Ondansetron was significant meer werkzaam dan de placebo bij het voorkomen van misselijkheid en braken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Setofilm is een orodispergeerbare folie. Nadat een folie met speeksel in aanraking komt, desintegreert het stukje folie in enkele seconden.

Na orale toediening van ondansetron is de absorptie snel, met maximale plasmaconcentraties van ongeveer 30 ng/ml die worden bereikt in ongeveer 1,5 uur na een dosis van 8 mg. De siroop- en tabletformuleringen zijn bio-equivalent en hebben een absolute orale biologische beschikbaarheid van 60%.

De beschikbaarheid van ondansetron na orale, intraveneuze en intramusculaire toediening is vergelijkbaar met een halfwaardetijd van ongeveer 3 uur en een steady-state distributievolume van ongeveer 140 l. Ondansetron heeft geen hoge eiwitbinding (70-76%) en de systemische klaring gebeurt hoofdzakelijk door levermetabolisme langs meerdere enzymatische routes. Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt onveranderd uitgescheiden via de urine.

Afwezigheid van het enzym CYP2D6 (het debrisoquine polymorfisme) heeft geen invloed op de farmacokinetiek van ondansetron. De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron veranderen niet bij herhaaldelijke toediening.

Speciale patiëntenpopulaties

Kinderen en adolescenten (1 maand tot 17 jaar oud)

Bij pediatrie patiënten van 1 tot 4 maanden oud (n=19) die een operatie hadden ondergaan, was de naar gewicht genormaliseerde klaring ongeveer 30% langzamer dan bij patiënten van 5 tot 24 maanden oud (n=22), maar wel vergelijkbaar met de klaring van patiënten van 3 tot 12 jaar oud. Naar werd gemeld, was de gemiddelde halfwaardetijd in de patiëntengroep van 1 tot 4 maanden 6,7 uur, vergeleken met 2,9 uur bij de patiënten in de leeftijdsgroepen 5 tot 24 maanden en 3 tot 12 jaar. De verschillen qua farmacokinetische parameters in de patiëntengroep 1 tot 4 maanden laten zich deels verklaren door het hogere totaalpercentage lichaamsvocht bij neonaten en peuters, en een hoger distributievolume van in water oplosbare geneesmiddelen, zoals ondansetron.

Bij pediatrie drie- tot twaalfjarige patiënten die een operatie onder algemene verdoving ondergingen, daalden de absolute waarden van zowel de klaring als het distributievolume van ondansetron in vergelijking met die waarden bij volwassen patiënten. De beide parameters stegen lineair met het gewicht en bij de leeftijd van 12 jaar benaderden de waarden die van jongvolwassenen. Wanneer de klarings- en distributievolumewaarden naar lichaamsgewicht werden genormaliseerd, waren deze parameters in de beide leeftijdsgroepen gelijk. Het gebruik van dosering op gewichtsbasis vormt een tegenwicht voor leeftijdgerelateerde veranderingen en is doeltreffend voor het normaliseren van de systemische blootstelling bij pediatrie patiënten.

Er werd een farmacokinetische analyse uitgevoerd op een populatie van 428 proefpersonen (kankerpatiënten, chirurgiepatiënten en gezonde vrijwilligers) van 1 maand tot 44 jaar oud na intraveneuze toediening van ondansetron. Op basis van deze analyse was de systemische blootstelling (AUC) aan ondansetron na orale of intraveneuze toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die van volwassenen, met uitzondering van zuigelingen van 1 tot 4 maanden oud. Het volume stond in verband tot de leeftijd en was lager bij volwassenen

dan bij zuigelingen en kinderen. De klaring stond in verband tot het gewicht maar niet de leeftijd, met uitzondering van zuigelingen van 1 tot 4 maanden oud. Het is moeilijk uit te maken of de klaring nog verder verlaagde in relatie tot de leeftijd bij zuigelingen van 1 tot 4 maanden oud of dat dit te wijten was aan de variabiliteit die in deze leeftijdsgroep bestond door het lage aantal proefpersonen in deze groep. Aangezien patiënten jonger dan 6 maanden enkel een enkelvoudige dosis krijgen bij PONV, is een lagere klaring waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Ouderen

Bij onderzoek met gezonde bejaarde vrijwilligers werden lichte maar klinisch niet-significante stijgingen vastgesteld van zowel de orale biologische beschikbaarheid (65%) als de halfwaardetijd (5 u) van ondansetron. Verschillen in geslacht werden aangetoond in de dispositie van ondansetron, waarbij de snelheid en de mate van absorptie bij vrouwen na een orale dosis hoger waren, en de systemische klaring en het volume van de distributie (naar gewicht aangepast) verminderd waren.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring > 15 ml/min) verminderde de systemische klaring en het distributievolume, met als resultaat een lichte, maar klinisch niet-significante, verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). Uit een studie bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis bij wie regelmatig hemodialyse nodig was (bestudeerd tussen de dialyses in) bleek dat de farmacokinetiek van ondansetron in essentie onveranderd was.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is de systemische klaring aanzienlijk lager, met langere halfwaardetijden (15-32 u.) en een orale biologische beschikbaarheid die de 100% benadert wegens een verminderd pre-systemisch metabolisme.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Ondansetron en haar metabolieten accumuleren in de melk van ratten; de melk-plasmaratio was 5,2:1.

Een onderzoek naar gekloonde humane cardiale ionkanalen heeft aangetoond dat ondansetron van invloed kan zijn op de cardiale herpolarisatie via blokkade van HERG-kaliumkanalen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polyvinylalcohol

Macrogol 1000
Acesulfaamkalium E950
Glycerol E422
Titaandioxide E171
Rijstzetmeel
Levomenthol
Polysorbaat 80 E433

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Het zakje zorgvuldig gesloten houden, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het primaire verpakkingsmateriaal is een zakje, dat wordt geopend en afgevoerd voordat de folie wordt ingenomen. Het materiaal is een composietfolie samengesteld uit kraftpapier (buitenlaag), LDPE, aluminiumfolie en Surlyn (binnenlaag).

Verpakkingsformaten: 2, 4, 6, 10, 30 en 50 zakjes.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Norgine NV
Philipssite 5 bus 1,
3001 Heverlee

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Setofilm 4 mg, orodispergeerbare folies: BE371655
Setofilm 8 mg, orodispergeerbare folies: BE371664

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15/06/2010

Datum van laatste verlenging: 27/03/2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2025