

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Teva 4 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg ondansetron, als ondansetronhydrochloridedihydraat (5 mg).
Hulpstof met bekend effect: Elke filmomhulde tablet bevat 88,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ovale, filmomhulde tablet met aan één zijde de inscriptie "4" en vlak aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

Preventie en behandeling van nausea en braken:

- veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie;
- veroorzaakt door radiotherapie met een toegediende dosis gelijk aan of hoger dan 1,5 Gy per behandeling op een oppervlakte waarvan minstens een deel gelegen is in het gebied tussen de wervels D11 en L3;
- veroorzaakt door radiotherapie met een eenmalig toegediende dosis gelijk aan of hoger dan 8 Gy.

Preventie en behandeling van nausea en braken na een operatieve ingreep gedurende de 24 uur die volgen op de inductie van de algemene anesthesie bij risicopatiënten met een verlaagde emetogene drempel.

Pediatrische patiënten:

Ondansetron Teva 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

Ondansetron Teva is enkel in orale vorm verkrijgbaar.

Volwassenen: Nausea en braken veroorzaakt door chemotherapie en radiotherapie (CINV en RINV)

Het braakopwekkende potentieel van kankertherapie verschilt volgens de dosering en de gebruikte combinatie van chemotherapieschema's en radiotherapie. De wijze van toediening en de dosering van ondansetron moeten soepel zijn, van de grootteorde van 8 tot 32 mg per dag, volgens de hieronder beschreven dosering.

De aanbevolen dosering *per os* is 8 mg 1 tot 2 uur voor de chemotherapie of de radiotherapie gevolgd door 8 mg *per os* om de 12 uur gedurende hoogstens 5 dagen.

Bij een sterk braakopwekkende chemotherapie kan een dosis van 24 mg in combinatie met 12 mg dexametasonnatriumfosfaat *per os* worden ingenomen 1 tot 2 uur voor de behandeling.

Na de eerste 24 uur wordt de orale behandeling met ondansetron voortgezet gedurende hoogstens 5 dagen na een chemotherapiekur. De aanbevolen orale dosering is 8 mg tweemaal per dag.

Pediatrische patiënten: CINV bij kinderen vanaf de leeftijd van 6 maanden en adolescenten tot de leeftijd van 17 jaar

De toe te passen dosering bij CINV kan berekend worden op basis van de lichaamsoppervlakte, of op basis van het lichaamsgewicht. De berekeningen uitgaande van het lichaamsgewicht geven hogere totale dagdosissen dan de resultaten uitgaande van de lichaamsoppervlakte (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Het wordt aanbevolen om ondansetron onmiddellijk voor de chemotherapie toe te dienen onder de vorm van een intraveneuze dosis.

De toediening van ondansetron *per os* kan 12 uren later gestart worden en kan voortgezet worden gedurende maximaal 5 dagen. De totale dagdosis in 24 uur (verdeeld over meerdere giften) mag niet hoger zijn dan de dosering bij volwassenen van 32 mg.

Er bestaan voor het ogenblik geen gegevens uit gecontroleerde klinische studies betreffende het gebruik van ondansetron ter voorkoming van langdurige of laatijdige nausea en braken veroorzaakt door chemotherapie bij kinderen. Er bestaan evenmin gegevens uit gecontroleerde klinische studies betreffende het gebruik van ondansetron bij nausea en braken veroorzaakt door radiotherapie bij kinderen.

Bejaarde patiënten: Nausea en braken veroorzaakt door chemotherapie en radiotherapie (CINV en RINV)

Bij toediening aan bejaarde patiënten is geen aanpassing van de dagelijkse dosis, de toedieningsfrequentie, of van de toedieningsweg vereist.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

De eliminatie van ondansetron is aanzienlijk verminderd en de serumhalfwaardetijd aanzienlijk verlengd bij patiënten met matig of ernstig leverfalen.

Bij deze patiënten mag de totale dagdosis niet hoger zijn dan 8 mg parenteraal of *per os*.

Patiënten met trage sparteïne/debrisoquine metabolisatie

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron wordt bij patiënten met trage sparteïne/debrisoquine metabolisatie niet gewijzigd. In geval van herhaalde toedieningen is er geen stijging van de spiegels ten opzichte van de zogenaamd normale populatie. De dagelijkse dosis of toedieningsweg moet dus niet

Postoperatieve nausea en braken (PONV)

Volwassenen

Bij de preventie van PONV kan ondansetron *per os* of parenteraal (intraveneus of intramusculair) worden toegediend.

Voor de preventie van postoperatieve nausea en braken, bedraagt de aanbevolen orale dosering van ondansetron 16 mg, toegediend 1 uur voor de anesthesie.

Voor de behandeling van postoperatieve nausea en braken, wordt toediening van ondansetron via injectie aanbevolen.

Pediatrische patiënten: PONV bij kinderen vanaf de leeftijd van 1 maand en adolescenten tot de leeftijd van 17 jaar

Er werd geen enkele studie uitgevoerd betreffende het gebruik van ondansetron *per os* in de preventie of bij de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken; het is derhalve aanbevolen om gebruik te maken van de trage intraveneuze injectie (gedurende minimum 30 seconden).

Bejaarde patiënten

De ervaring met het gebruik van ondansetron bij de preventie en de behandeling van postoperatieve nausea en braken bij bejaarden is beperkt. Ondansetron wordt evenwel goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar die chemotherapie krijgen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

De eliminatie van ondansetron is aanzienlijk verminderd en de serumhalfwaardetijd aanzienlijk verlengd bij patiënten met matig of ernstig leverfalen.

Bij deze patiënten mag de totale dagdosis niet hoger zijn dan 8 mg parenteraal of *per os*.

Patiënten met trage sparteïne/debrisoquine metabolisatie

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron wordt bij patiënten met trage sparteïne/debrisoquine metabolisatie niet gewijzigd. In geval van herhaalde toedieningen is er geen stijging van de spiegels ten opzichte van de zogenaamd normale populatie. De dagelijkse dosis of toedieningsweg moet dus niet worden aangepast.

4.3 Contra-indicaties

Wegens meldingen van ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies bij toediening van ondansetron met apomorfinechlorhydraat is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er werden overgevoelighedsreacties gemeld bij patiënten die een overgevoeligheid hadden vertoond voor andere selectieve 5HT₃-receptorantagonisten.

De ademhalingsproblemen dienen symptomatisch behandeld te worden. Clinici zullen hierop met bijzondere nauwlettendheid toezien, omdat het optreden hiervan een voorteken kan zijn van een overgevoeligheidsreactie.

Ondansetron verlengt het QT-interval afhankelijk van de dosering (zie rubriek 5.1). Sinds de commercialisering zijn ook gevallen van torsade de pointes gemeld bij patiënten die ondansetron gebruikten. Toediening van ondansetron moet worden vermeden bij patiënten met een aangeboren lang-QT-syndroom. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van ondansetron bij patiënten met een verlengd QTc, patiënten die een verlengd QTc kunnen ontwikkelen, patiënten met elektrolytenstoornissen, congestief hartfalen of bradyaritmieën en patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die een verlenging van het QT-interval of elektrolytenstoornissen kunnen veroorzaken.

Er zijn gevallen van myocardiëmie 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 myocardiëmie worden gewezen.

Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten worden gecorrigeerd voor toediening van ondansetron.

Een serotoninesyndroom is beschreven (bij concomiterend gebruik van ondansetron en andere serotoninerge geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Als een behandeling met ondansetron plus andere serotoninerge geneesmiddelen klinisch gewettigd is, wordt aanbevolen de patiënt goed te observeren.

Ofschoon het bestaan van een rechtstreeks oorzakelijk verband niet definitief kon worden bevestigd, werden er gevallen van ileus gerapporteerd bij patiënten die ondansetron toegediend kregen. Patiënten die tekenen van subacute darmobstructie vertonen, moeten dus van nabij gevolgd worden na toediening van ondansetron.

Bij patiënten die een operatief ingrijpen ter hoogte van de amandelen ondergaan, kan de preventie van misselijkheid en braken een verborgen bloeding verdoezelen. Dergelijke patiënten moeten dan ook aandachtig gevolgd worden vanaf de toediening van ondansetron.

Pediatrische patiënten

CINV

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

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).

Product-gebonden informatie

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen bewijzen dat ondansetron het metabolisme van andere geneesmiddelen, waarmee het gewoonlijk samen wordt toegediend, zou induceren of remmen.

Studies hebben de afwezigheid van interacties aangetoond bij gelijktijdige toediening van ondansetron met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lignocaïne, thiopental en propofol.

Ondansetron wordt door verschillende leverenzymen van cytochroom P-450 gemetaboliseerd: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Omdat verscheidene leverenzymen in staat zijn om ondansetron te metaboliseren, wordt de enzymremming of verminderde activiteit van een enzym (bijvoorbeeld een gendefect in CYP2D6) normaalgezien gecompenseerd door andere enzymen. Bijgevolg zou dit enkel leiden tot een kleine of zelfs niet-significante wijziging van de totale klaring van ondansetron of dosisaanpassing.

Voorzichtigheid is geboden bij concomiterende toediening van ondansetron en geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of die elektrolytenstoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van ondansetron met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, kan het QT-interval nog meer verlengen. Gelijktijdig gebruik van ondansetron en cardiotoxische geneesmiddelen (zoals de antracyclines doxorubicine en daunorubicine en trastuzumab), antibiotica (zoals erytromycine of ketoconazol), antiaritmica (zoals amiodaron) of bètablokkers (zoals atenolol en timolol) kan het risico op ritmestoornissen verhogen (zie rubriek 4.4).

Serotoninerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld SSRI's en SNRI's)

Een serotoninerg syndroom (abnormale mentale toestand, instabiliteit van het autonome zenuwstelsel en neuromusculaire afwijkingen) is beschreven na concomiterend gebruik van ondansetron en andere serotoninerge geneesmiddelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en remmers van de heropname van serotonine en noradrenaline (SNRI's) (zie rubriek 4.4).

Apomorphine

Wegens meldingen van ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies bij toediening van ondansetron met apomorfinechlorhydraat is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine

Bij patiënten die behandeld worden met krachtige CYP3A4-inductoren (zoals fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) was de klaring van ondansetron langs orale weg verhoogd en was de bloedconcentratie van ondansetron verminderd.

Tramadol

De gegevens van kleinschalige studies tonen aan dat ondansetron het analgetisch effect van tramadol zou kunnen verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen en mannen

Zwangerschapstest

Voorafgaand aan de start van de behandeling met Ondansetron Teva moet bij vruchtbare vrouwen geverifieerd worden dat ze niet zwanger zijn.

Anticonceptie

Vruchtbare vrouwen moeten erover ingelicht worden dat Ondansetron Teva mogelijk schade kan toebrengen aan de zich ontwikkelende foetus. Seksueel actieve vruchtbare vrouwen wordt aangeraden effectieve anticonceptie te gebruiken (methoden die resulteren in een zwangerschapspercentage van minder dan 1%) bij gebruik van Ondansetron Teva tijdens de behandeling, en ook nog twee dagen nadat ze gestopt zijn met de behandeling met Ondansetron Teva.

Zwangerschap

Samenvatting van de risico's

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 (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Uit beschikbare gegevens bij dieren blijkt dat ondansetron in de melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Daarom is het aanbevolen de borstvoeding te onderbreken in geval van toediening van Ondansetron Teva.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van ondansetron op de vruchtbaarheid bij de mens. De studies die bij dieren werden uitgevoerd, hebben geen effecten op de vruchtbaarheid bij de mannetjes of de wijfjes aangetoond.

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

Psychomotorische tests hebben aangetoond dat ondansetron de vaardigheden niet aantast en geen aanleiding geeft tot sedatie.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen staan hieronder vermeld per orgaansysteem en per absolute frequentie.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: 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 $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden bepaald in klinische studies. De placebo-incidentie werd in rekening gebracht. De zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen werden bepaald op basis van gegevens uit postmarketing surveillance.

De frequenties hieronder gelden voor een standaarddosering ondansetron.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: onmiddellijke, soms ernstige allergische reacties, met name anafylaxis.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn.

Soms: convulsies (epileptische), bewegingsstoornissen (waaronder extrapiramidale reacties, zoals dystonische reacties, oculogyre aanvallen en dyskinesie).⁽¹⁾

Zelden: vertigo, vooral bij snelle intraveneuze toediening.

Oogaandoeningen

Zelden: voorbijgaande visusstoornissen (troebel zicht), voornamelijk bij intraveneuze toediening.

Zeer zelden: tijdelijke blindheid, vooral bij intraveneuze toediening ⁽²⁾

Hartaandoeningen

Soms: aritmie, pijn in de borstkas met of zonder ST-depressie, bradycardie.

Zelden: verlenging van het QT-interval (met inbegrip van torsades de pointes).

Niet bekend: myocardiëmie (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Vaak: warmtegevoel en flush.

Soms: hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: hik.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: constipatie.

Lever- en galaandoeningen

Soms: asymptomatische leverenzymstijgingen.⁽³⁾

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: toxische huiduitslag zoals toxische epidermale necrolyse.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: plaatselijke reacties ter hoogte van de intraveneuze inspuitplaats.

⁽¹⁾ Opgemerkt zonder definitief bewijs van blijvende klinische gevolgen.

⁽²⁾ De meerderheid van de gerapporteerde gevallen van gezichtsverlies klaarden op binnen de twintig minuten. Het merendeel van deze patiënten had chemotherapeutica gekregen die cisplatine bevatten. Enkele gevallen van voorbijgaand gezichtsverlies werden gerapporteerd als zijnde van corticale oorsprong.

⁽³⁾ Deze neveneffecten werden vaak opgemerkt bij patiënten die een chemotherapie op basis van cisplatine toegediend kregen.

Pediatrische patiënten

Het profiel van de ongewenste bijwerkingen bij kinderen en adolescenten is vergelijkbaar met dat beschreven 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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

De ervaring met overdosering met ondansetron is beperkt.

Symptomen

In de meeste gevallen geleken de symptomen op deze die reeds werden gemeld bij patiënten die de aanbevolen dosissen gebruikten (zie rubriek 4.8). De gemelde verschijnselen omvatten problemen met het zicht, ernstige constipatie, hypotensie en malaise van vagale oorsprong met een voorbijgaand 2^{de} graads atrio-ventriculair blok.

Ondansetron verlengt het QT-interval afhankelijk van de dosis. Een electrocardiografische monitoring wordt aanbevolen in geval van overdosering.

Er werden gevallen gemeld die overeenstemden met het serotoninesyndroom bij jonge kinderen als gevolg van een orale overdosering.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor ondansetron. Daarom moet in geval van vermoede overdosering een gepaste symptomatische en onderhoudsbehandeling toegediend worden.

Er moet een andere behandeling worden aangewend naargelang van de klinische situatie of van de aanbevelingen van het nationale antigifcentrum, als deze voorhanden zijn.

Toediening van ipecacuana als behandeling voor overdosering met ondansetron is niet aanbevolen omdat er weinig kans is dat de patiënt zal reageren omwille van het anti-emetisch effect van ondansetron.

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.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: serotonine (5-HT₃) antagonist, ATC-code: A04A A01.

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

Zijn precies werkingsmechanisme bij de controle van postoperatieve nausea en braken of deze veroorzaakt door chemotherapie is niet gekend.

Chemotherapie en radiotherapie kunnen een vrijzetting van 5HT in de dunne darm veroorzaken. Deze vrijzetting wekt een braakreflex op door activering van de 5HT₃-receptoren van de afferente nervus vagus.

Ondansetron blokkeert het opwekken van deze reflex.

De activering van de nervus vagus kan ook 5HT-secretie veroorzaken ter hoogte van de bodem van het vierde ventrikel. Dit kan eveneens een oorzaak van braken zijn, via een centraal mechanisme.

Daarom is het effect van ondansetron bij de preventie van nausea en braken, veroorzaakt door cytostatica en radiotherapie, waarschijnlijk te wijten aan antagonisatie van de 5HT₃-receptoren gelokaliseerd op de perifere neuronen en op de neuronen van het centraal zenuwstelsel.

Psychomotorische tests hebben aangetoond dat ondansetron geen invloed heeft op de activiteit van personen en geen sedatie veroorzaakt.

Ondansetron wijzigt de serumspiegels van prolactine niet.

Verlenging van het QT-interval

Het effect van ondansetron op het QTc-interval werd onderzocht in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, gekruiste studie met een positieve controle (moxifloxacin) bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. De doses van ondansetron waren 8 mg en 32 mg en werden als een intraveneus infuus van 15 minuten toegediend. Met de hoogste geteste dosis (32 mg) was het maximale verschil in de gemiddelden (bovengrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval) van het QTcF ten opzichte van de placebo na correctie voor de initiële waarden 19,6 (21,5) msec.. Met de laagste geteste dosis (8 mg) was het maximale gemiddelde verschil (bovengrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval) van het QTcF ten opzichte van de placebo na correctie voor de initiële waarden 5,8 (7,8) msec. In die studie werd geen enkel QTcF-interval van meer dan 480 msec. gemeten en werd geen enkel geval van verlenging van het QTcF met meer dan 60 msec. waargenomen.

Pediatrische patiënten:

CINV

De efficiëntie van ondansetron op de beheersing van misselijkheid en braken veroorzaakt door antitumorale chemotherapie werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie bij 415 patiënten tussen 1 en 18 jaar oud (S3AB3006). Tijdens de dagen waarop chemotherapie werd toegediend, kregen de patiënten ofwel 5 mg/m² ondansetron in IV toediening + 4 mg ondansetron *per os* 8 tot 12 uur na de toediening van de IV dosis, ofwel 0,45 mg/kg ondansetron in IV toediening + een placebo *per os* 8 tot 12 uur na de toediening van de IV dosis. Na de chemotherapie kregen de beide groepen 4 mg ondansetron ovv siroop tweemaal daags gedurende 3 dagen. De volledige beheersing van de periodes van emesis tijdens de moeilijkste chemotherapiedag bedroeg 49% (in de groep ondansetron 5 mg/m² IV + 4 mg *per os*) versus 41% (in de groep ondansetron 0,45 mg/kg IV + placebo *per os*). Na de chemotherapie kregen de beide groepen 4 mg ondansetron ovv siroop tweemaal daags gedurende 3 dagen.

Een gerandomiseerde, dubbelblinde studie versus placebo bij 438 patiënten tussen 1 en 17 jaar oud (S3AB4003) heeft een volledige beheersing van de periodes van emesis tijdens de moeilijkste chemotherapiedag aangetoond bij :

- 73% van de patiënten bij de toediening van ondansetron in IV in een dosering van 5 mg/m² met gelijktijdige toediening van 2 tot 4 mg dexamethasone *per os*.
- 71% van de patiënten bij de toediening van ondansetron in siroopvorm in een dosering van 8 mg + 2 tot 4 mg dexamethasone *per os* op de dagen van chemotherapie.

Na de chemotherapie kregen de beide groepen 4 mg ondansetron in siroopvorm twee maal daags gedurende 2 dagen.

De efficiëntie van ondansetron tussen de leeftijd van 6 en 48 maanden werd bij 75 kinderen onderzocht tijdens een open, niet-comparatieve (één enkele arm) studie (S3A40320). Alle kinderen kregen drie dosissen ondansetron van 0,15 mg/kg IV, de eerste toegediend 30 minuten voor het begin van de chemotherapie, en nadien vier en acht uur na de eerste dosis. Een volledige beheersing van de

periodes van emesis werd bekomen bij 56% van de patiëntjes.

Een andere niet-comparatieve, open studie met één enkele arm (S3A239) werd bij kinderen uitgevoerd om de efficiëntie na te gaan van ondansetron in een initiële IV dosering van 0,15 mg/kg, gevolgd door 2 dosissen van 4 mg ondansetron *per os* bij kinderen van < 12 jaar oud en van 8 mg bij kinderen van ≥ 12 jaar oud (aantal kinderen: n = 28).

Een volledige beheersing van de periodes van emesis werd bekomen bij 42% van de patiënten.

PONV

De efficiëntie van een éénmalige dosis ondansetron in de preventie van misselijkheid en braken bij postoperatieve patiënten werd onderzocht in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie versus placebo bij 670 kinderen tussen 1 maand en 24 maanden oud (post-conceptuele leeftijd ≥ 44 weken, gewicht ≥ 3 kg). De ingesloten patiëntjes moesten electieve chirurgie ondergaan onder algemene verdoving en vertoonden een pre-anesthesie index ASA ≤ III. Een éénmalige dosis van 0,1 mg/kg ondansetron werd toegediend binnen de vijf minuten na inductie van de anesthesie. Het percentage van patiënten die ten minste één episode van braken vertoonden in de evaluatieperiode van 24 u (ITT-populatie) was hoger bij de patiënten die placebo kregen dan diegenen die ondansetron gekregen hadden (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Vier dubbelblinde studies versus placebo werden uitgevoerd bij 1469 mannelijke en vrouwelijke patiënten in de leeftijd van 2 tot 12 jaar, die een algemene anesthesie ondergingen. De patiënten werden gerandomiseerd zodat ze ofwel een éénmalige IV dosis ondansetron kregen (0.1 mg/kg voor kinderen ≤ 40 kg, en 4 mg voor kinderen > 40 kg; aantal patiënten: n=735), ofwel placebo (aantal patiënten: n=734). De studiemedicatie werd toegediend over minstens 30 seconden, onmiddellijk voor of na de inductie van de anesthesie. Ondansetron was significant beter dan placebo in het voorkomen van misselijkheid en braken. De resultaten van deze studies worden samengevat in tabel 3.

Tabel 3. Preventie en behandeling van PONV bij kinderen – Respons op de behandeling over 24 uur:

Studie	Beoordelingscriterium	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 enkele periode van braken, geen noodmedicatie, geen drop-outs.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De biologische beschikbaarheid van ondansetron toegediend langs orale weg (tabletten) bedraagt ± 60 %.

Ondansetron wordt grotendeels gemetaboliseerd en de metabolieten worden met de feces en de urine uitgescheiden.

De serumpiek wordt bereikt ± 1,5 uur na orale toediening.

De plasmahalfwaardetijd bedraagt ongeveer 3 uur, al kan deze bij bejaarde patiënten verlengd worden tot 5 uur.

De binding aan serumeiwitten bedraagt 70 - 76 %.

Afwezigheid van cytochroom P450 2D6 (polymorfisme van debrisoquine) heeft geen invloed op de

Bijzondere patiëntengroepen :

Pediatrische patiënten: Kinderen en adolescenten (tussen 1 maand en 17 jaar oud)

Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 4 maanden (n = 19) die een chirurgische ingreep ondergingen, was de klaring van ondansetron, gecorrigeerd voor het gewicht, ongeveer 30% trager dan bij patiënten in de leeftijd van 5 tot 24 maanden (n = 22), maar vergelijkbaar aan die van patiënten in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. Het halfleven bij patiënten in de leeftijd van 1 tot 4 maanden bedroeg ongeveer 6,7 uren tegenover 2,9 uren bij patiënten in de leeftijd van 5 tot 24 maanden en in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. De verschillen die gevonden werden op farmacokinetisch gebied bij patiëntjes in de leeftijd van 1 tot 4 maanden kunnen gedeeltelijk verklaard worden door een hoger percentage aan totaal lichaamsvocht bij pasgeborenen en zuigelingen, evenals door een groter distributievolume van wateroplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatriche patiënten in de leeftijd van 3 tot 12 jaar die electieve chirurgie onder algemene verdoving ondergaan, waren de absolute waarden van de klaring en van het distributievolume van ondansetron verminderd t.o.v. de waarden die verkregen werden bij volwassen patiënten. De twee parameters verhogen op lineaire wijze met het lichaamsgewicht en op de leeftijd van 12 jaar benaderden de waarden die van jong volwassenen.

Na correctie van de klaring en het distributievolume voor het lichaamsgewicht, waren de waarden van deze parameters gelijkaardig in alle leeftijdsgroepen.

De berekening van de dosissen op basis van het lichaamsgewicht compenseert de leeftijdsgebonden verschillen en is doeltreffend om de systemische blootstelling van pediatriche patiënten te normaliseren.

Een farmacokinetische populatie-analyse na intraveneuze toediening van ondansetron werd uitgevoerd bij 74 patiënten in de leeftijdsklasse van 6 tot 48 maanden, evenals bij 41 patiëntjes in de leeftijdsklasse van 1 tot 24 maanden, die een chirurgische ingreep dienden te ondergaan. Volgens de gegevens van de farmacokinetische populatie-analyse verkregen bij de patiënten tussen 1 en 48 maanden oud, zou de toediening van een dosis berekend op basis van het volwassen gewicht (0,15 mg/kg IV alle 4 uren, 3 toedieningen) een systemische blootstelling (AUC) veroorzaken vergelijkbaar aan degene die bekomen wordt zowel bij pediatriche patiënten (in de leeftijdsklasse 5 tot 24 maanden zowel als in de leeftijdsklasse 3 tot 12 jaar) die een operatief ingrijpen hebben ondergaan, als bij pediatriche patiënten die oncologische therapie krijgen (leeftijd van 4 tot 18 jaar). Deze blootstelling (AUC) komt overeen met de vroeger bij oncologische patiëntjes beschreven relatie blootstelling-efficiëntie, die een responswaarde hebben aangetoond gelegen tussen 50% en 90% met AUC_{inf} waarden begrepen tussen 170 en 250 ng·u/ml.

Tabel 4. Farmacokinetiek bij pediatriche patiënten in de leeftijdsgroep van 1 maand tot 18 jaar:

Studie	Patiëntenpopulatie (IV dosis)	Leeftijd	n	AUC (ng·u/ml)	CL (L/u/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	T _{1/2} (u)
				Geometrisch gemiddelde			Gemiddelde
S3A40319 ¹	Chirurgie (0,1 of 0,2 mg/kg)	1 tot 4 maanden	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Chirurgie (0,1 of 0,2 mg/kg)	5 tot 24 maanden	22	236	0,581	2,3	2,9

S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Kanker/Chirurgie (0,15 mg/kg alle 4 u/ 0,1 of 0,2 mg/kg)	1 tot 48 maanden	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Chirurgie (2 mg of 4 mg)	3 tot 12 jaar	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Kanker (0,15 mg/kg alle 4 u)	4 tot 18 jaar	21	247	0,599	1,9	2,8

1. Eenmalige intraveneuze dosis ondansetron : 0,1 of 0, 2 mg/kg
2. Populatie PK : 64% oncologische patiënten en 36% chirurgische patiënten
3. Schattingen van de verkregen populatie. AUC gebaseerd op een dosis van 0,15 mg/kg
4. Eenmalige intraveneuze dosis ondansetron : 2mg (3 tot 7 jaar) of 4 mg (8 tot 12 jaar).

Oudere patiënten

De eerste fase I-studies bij gezonde bejaarde vrijwilligers wezen op een lichte daling van de klaring bij het verouderen en een toename van de halfwaardetijd van ondansetron. De resultaten verschilden echter van de ene tot de andere vrijwilliger, waardoor er een sterke overlapping van de farmacokinetische parameters was tussen de jonge proefpersonen (< 65 jaar) en de oudere ($\geq$ 65 jaar). Er werd geen verschil in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen de jonge en de oudere kankerpatiënten die hebben deelgenomen aan klinische studies over door chemotherapie geïnduceerde nausea en braken (CINV). De dosering hoeft dan ook niet te worden aangepast bij oudere mensen.

Volgens een recenter model van de plasmaconcentraties van ondansetron en de blootstellingreactieverhouding is een sterker effect op het QTcF-interval (gecorrigeerd volgens de fridericiaformule) te voorzien bij patiënten $\geq$ 75 jaar dan bij jonge volwassenen. Er wordt specifieke informatie gegeven over de dosering bij patiënten ouder dan 65 jaar en ouder dan 75 jaar die het middel intraveneus toegediend krijgen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een studie op menselijke, gekloonde cardiale ionenkanalen heeft aangetoond dat ondansetron de hartrepolarisatie kan beïnvloeden door blokkade van de HERG-kaliumkanalen (Human Ether a-go-go Related Gene) in concentraties die klinisch significant zijn.

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 zijn metabolieten hopen zich op in de melk van ratten; de melk/plasmaverhouding is 5,2/1.

Gegevens uit dieronderzoek

In embryofoetale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen kregen zwangere dieren orale doses ondansetron tijdens de organogenese toegediend, tot ongeveer 6 en 24 maal de maximaal aanbevolen orale dosis voor mensen van 24 mg / dag, respectievelijk, op basis van het lichaamsoppervlak. In een pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij ratten, kregen zwangere ratten tot ongeveer 6 keer de maximaal aanbevolen orale dosis voor mensen, vanaf dag 17 van de zwangerschap tot en met dag 21 toegediend.

Behalve dat de moederdieren iets minder aangekomen waren, hebben deze onderzoeken geen

aanwijzingen voor schadelijke effecten bij de moederdieren of foetus aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, natriumzetmeelglycolaat (type A), microkristallijne cellulose, gepregelatineerd zetmeel, magnesiumstearaat, hydroxypropylmethylcellulose, titaandioxide (E171), macrogol 400, macrogol 6000, ijzeroxide geel (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Transparante en wit opake PVC/PVdC-aluminium-blisterverpakkingen.

Doos met blisterverpakkingen met 2, 4, 5, 6, 10, 15, 30, 50, 100 en 500 tabletten.

Eenheidsverpakkingen van 10, 50 en 100 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

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

BE316452

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/4/2008
- B. Datum van laatste verlenging: 16/9/2011

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

- A. Datum van de herziening van de SKP: 08/2023
- B. Datum van de goedkeuring van de SKP: 08/2023