

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron EG 8 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ondansetron EG 8 mg filmomhulde tabletten:

Elke tablet bevat 8 mg ondansetron (als hydrochloridedihydraat 10 mg).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Bevat lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ondansetron EG 8 mg filmomhulde tabletten:

Lichtgele, ronde, biconvexe, filmomhulde tablet waarop het cijfer 42 langs één zijde in reliëf is aangebracht en met een diameter van 9,2 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Ondansetron is geïndiceerd voor het tegengaan van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie.

Ondansetron is geïndiceerd voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV).

Voor de behandeling van vastgestelde PONV wordt toediening door injectie aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Ondansetron is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie (CINV) bij kinderen ≥ 6 maanden.

Er werden geen studies uitgevoerd over het gebruik van oraal toegediend ondansetron bij de preventie en behandeling van PONV bij kinderen ≥ 1 maand. Daarvoor wordt toediening via i.v.-injectie aanbevolen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie en radiotherapie

Volwassenen

Het emetogene effect van kankerbehandeling varieert afhankelijk van de gebruikte doses en combinatiebehandelingen van chemotherapie en radiotherapie. De keuze van het doseringsschema dient bepaald te worden aan de hand van de ernst van de emetogene prikkel.

Emetogene chemotherapie en radiotherapie

Ondansetron kan ofwel rectaal, oraal (tabletten of siroop), intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Voor orale toediening: 8 mg ingenomen 1 à 2 uur voorafgaand aan de chemotherapie of bestraling, gevolgd door 8 mg alle 12 uur gedurende maximum 5 dagen ter bescherming tegen vertraagde of verlengde emesis.

Voor sterke emetogene chemotherapie

Een enkelvoudige dosis van maximum 24 mg ondansetron ingenomen samen met 12 mg orale dexamethasonnatriumfosfaat, 1 à 2 uur voor de chemotherapie mag gebruikt worden.

Ter bescherming tegen vertraagde of verlengde emesis na de eerste 24 uur mag de orale of rectale behandeling met ondansetron worden voortgezet tot 5 dagen na een behandelingskuur.

De aanbevolen dosis voor orale toediening is 8 mg, tweemaal daags in te nemen.

Pediatrische patiënten

CINV bij kinderen \geq 6 maanden en adolescenten

De dosering voor CINV kan berekend worden op basis van de lichaamsoppervlakte (Body Surface Area - BSA) of het gewicht – zie verder. In pediatrische klinische studies werd ondansetron toegediend via een i.v.-infusie, verdund in 25 à 50 ml zoutoplossing of andere compatibele infuusvloeistof en gedurende minstens 15 minuten via infuus toegediend.

De berekeningen uitgaande van het lichaamsgewicht geven hogere totale dagdosissen dan de resultaten uitgaande van de lichaamsoppervlakte (zie rubriek 4.4).

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

Dosering op basis van de lichaamsoppervlakte (BSA)

Ondansetron dient onmiddellijk voor de chemotherapie te worden toegediend als een eenmalige intraveneuze dosis van 5 mg/m². De enkelvoudige intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

De orale toediening kan 12 uur later gestart worden en mag gedurende maximaal 5 dagen voortgezet worden (zie Tabel 1).

De totale dosis gedurende 24 uur (toegediend in verdeelde doses) mag de dosis van 32 mg voorbehouden voor volwassenen niet overschrijden.

Tabel 1: Berekening van de doses bij chemotherapie op basis van de lichaamsoppervlakte – kinderen \geq 6 maanden en adolescenten

| BSA | Dag 1 ^{a,b} | Dagen 2-6 ^b |
|--|---|------------------------------------|
| < 0,6 m ² | 5 mg/m ² i.v. plus 2 mg siroop 12 uur later | 2 mg siroop om de 12 uur |
| < 0,6 m ² à ≤ 1,2 m ² | 5 mg/m ² i.v. plus 4 mg siroop of tablet 12 uur later | 4 mg siroop of tablet om de 12 uur |
| > 1,2 m ² | 5 mg/m ² of 8 mg i.v. plus 8 mg siroop of tablet 12 uur later | 8 mg siroop of tablet om de 12 uur |

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

- ^b De totale dosis gedurende 24 uur (toegediend in verdeelde doses) mag de dosis van 32 mg voorbehouden voor volwassenen niet overschrijden.

Berekening van de doses op basis van het lichaamsgewicht

De berekeningen uitgaande van het lichaamsgewicht geven hogere totale dagdosissen dan de resultaten uitgaande van de lichaamsoppervlakte (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Ondansetron dient onmiddellijk voor de chemotherapie te worden toegediend als een eenmalige intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg. De enkelvoudige intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

Twee bijkomende intraveneuze doses mogen toegediend worden, telkens met een interval van 4 uur.

De orale toediening kan 12 uur later gestart worden en mag gedurende maximaal 5 dagen voortgezet worden (zie tabel 2).

De totale dosis gedurende 24 uur (toegediend in verdeelde doses) mag de dosis van 32 mg voorbehouden voor volwassenen niet overschrijden.

Tabel 2: Berekening van de doses bij chemotherapie op basis van het gewicht – kinderen \geq 6 maanden en adolescenten

| Gewicht | Dag 1 ^{a,b} | Dagen 2-6 ^b |
|--------------|---|------------------------------------|
| \leq 10 kg | Tot 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. om de 4 uur | 2 mg siroop om de 12 uur |
| $>$ 10 kg | Tot 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. om de 4 uur | 4 mg siroop of tablet om de 12 uur |

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

^b De totale dosis gedurende 24 uur (toegediend in verdeelde doses) mag de dosis van 32 mg voorbehouden voor volwassenen niet overschrijden.

Ouderen

De orale dosis of toedieningsfrequentie hoeft niet te worden gewijzigd.

Nierinsufficiëntie

De dagelijkse dosering of doseringsfrequentie of wijze van toediening hoeft niet te worden gewijzigd.

Leverinsufficiëntie

De klaring van ondansetron is aanzienlijk verminderd en de serumhalfwaardetijd aanzienlijk verlengd bij patiënten met een matig of ernstig gestoorde leverfunctie. Bij dergelijke patiënten mag een totale dagelijkse dosis van 8 mg niet worden overschreden.

Patiënten met onbeduidend sparteïne-/debrisoquinemetabolisme

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is niet gewijzigd bij patiënten die tot de onbeduidende sparteïne- en debrisoquinemetaboliseerders behoren. Bijgevolg leidt herhaalde dosering bij dergelijke patiënten tot dezelfde blootstellingsniveaus aan het geneesmiddel als bij de algemene populatie. De dagelijkse dosering of doseringsfrequentie hoeft niet te worden gewijzigd.

Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)

Volwassenen

Voor de preventie van PONV

Ondansetron kan oraal of via intraveneuze of intramusculaire injectie toegediend worden.

Voor orale toediening

16 mg ingenomen één uur voor anesthesie.

Voor de behandeling van vastgestelde PONV

Intraveneuze of intramusculaire toediening wordt aanbevolen.

Pediatische patiënten

PONV bij kinderen \geq 1 maand en adolescenten

Orale formulering

Er werden geen studies uitgevoerd over het gebruik van oraal toegediend ondansetron bij de preventie of behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken. Daarvoor is een trage i.v.-injectie (niet minder dan 30 seconden) aanbevolen.

Injectie

Voor de preventie van PONV bij pediatische patiënten die een operatie dienen te ondergaan onder algemene verdoving, mag een eenmalige dosis ondansetron worden toegediend als een trage intraveneuze injectie (niet minder dan 30 seconden) aan een dosis van 0,1 mg/kg tot maximum 4 mg hetzij voor, tijdens of na inductie van de anesthesie.

Voor de behandeling van PONV bij pediatische patiënten die een operatie dienen te ondergaan onder algemene verdoving, mag een eenmalige dosis ondansetron worden toegediend als een trage intraveneuze injectie (niet minder dan 30 seconden) aan een dosis van 0,1 mg/kg tot maximum 4 mg.

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

Ouderen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van ondansetron voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij ouderen; ondansetron wordt echter goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar die chemotherapie ondergaan.

Nierinsufficiëntie

De dagelijkse dosering of doseringsfrequentie of wijze van toediening hoeft niet te worden gewijzigd.

Leverinsufficiëntie

De klaring van ondansetron is aanzienlijk verminderd en de serumhalfwaardetijd is aanzienlijk verlengd bij patiënten met een matig of ernstig gestoorde leverfunctie. Bij dergelijke patiënten mag een totale dagelijkse dosis van 8 mg niet worden overschreden.

Patiënten met onbeduidend sparteïne-/debrisoquinemetabolisme

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is niet gewijzigd bij patiënten die tot de onbeduidende sparteïne- en debrisoquinemetaboliseerders behoren. Bijgevolg leidt herhaalde dosering bij dergelijke patiënten tot dezelfde blootstellingsniveaus aan het geneesmiddel als bij de algemene populatie. De dagelijkse dosering of doseringsfrequentie hoeft niet te worden gewijzigd.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

Gelijktijdig gebruik met apomorfine (zie rubriek 4.5).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij patiënten die overgevoeligheid voor andere selectieve 5HT₃-receptorantagonisten vertoonden. Ademhalingsproblemen dienen symptomatisch behandeld te worden en klinici moeten hierop met bijzondere nauwlettendheid toezien, omdat het optreden hiervan een voorteken kan zijn van een overgevoeligheidsreactie.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke wijze (zie rubriek 5.1). Daarnaast werden postmarketinggevallen van Torsade de Pointes gemeld bij patiënten die ondansetron gebruikten. Vermijd ondansetron bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom. Ondansetron moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die een verlenging van het QTc-interval hebben of kunnen ontwikkelen, met inbegrip van patiënten met elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmieën, of patiënten die andere geneesmiddelen innemen 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 moet op de tekenen en symptomen van myocardischemie worden gewezen.

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

Er werden postmarketing gevallen gemeld van patiënten met serotoninesyndroom (inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gelijktijdige gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotoninenoradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Als gelijktijdige behandeling met ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt een passende observatie van de patiënt geadviseerd.

Aangezien bekend is dat ondansetron de passagetijd in de dikke darm verlengt, moeten patiënten met tekenen van subacute darmobstructie na toediening gevolgd worden.

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

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

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten die ondansetron toegediend krijgen in combinatie met hepatotoxische chemotherapeutica moeten nauwlettend gevolgd worden op het gebied van leverfunctiestoornissen.

CINV

Indien de doses berekend worden in mg/kg en bij toediening van 3 doses met een interval van 4 uur, 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 verschillende therapieschema's werd niet met elkaar vergeleken in het kader van een klinische studie. Een vergelijking tussen verschillende studies met deze twee schema's wijst echter op een gelijkaardige efficiëntie (zie rubriek 5.1)

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen bewijs dat ondansetron het metabolisme van vaak gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen induceert of remt. Specifieke studies hebben aangetoond dat er geen interacties zijn wanneer ondansetron toegediend wordt met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lidocaïne, thiopental of propofol.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door meerdere cytochroom P-450 leverenzymen: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Aangezien meerdere metabole enzymen ondansetron kunnen metaboliseren, wordt de enzymremming of gereduceerde werking van één enzym (bv. genetische deficiëntie van CYP2D6) normaal gecompenseerd door andere enzymen, wat zou moeten resulteren in een minieme of geen significante wijziging van de totale klaring van ondansetron of de dosisvereisten.

Voorzichtigheid is geboden wanneer ondansetron samen toegediend wordt met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of elektrolytafwijkingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van ondansetron samen met geneesmiddelen die de QT-tijd verlengen, kan een toename van de verlenging van het QT-interval veroorzaken. Het gelijktijdige gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. anthracyclines (zoals doxorubicine, daunorubicine) of trastuzumab), antibiotica (zoals erythromycine), antischimmels (zoals ketoconazol), antiaritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol of timolol) kunnen het risico op aritmieën verhogen. (Zie rubriek 4.4).

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's)

Er werden postmarketing gevallen gemeld van patiënten met serotoninesyndroom (inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gelijktijdige gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's). (Zie rubriek 4.4).

Apomorfine

Op basis van rapporten van ernstige hypotensie en verlies van bewustzijn wanneer ondansetron samen met apomorfinehydrochloride werd toegediend, is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine

Bij patiënten die behandeld worden met krachtige inductoren van CYP3A4 (d.w.z. fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) was de orale klaring van ondansetron gestegen en waren de bloedspiegels van ondansetron verminderd.

Tramadol

Gegevens van kleinschalige studies wijzen erop dat ondansetron het analgetische effect van tramadol kan verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

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

Zwangerschap

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

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

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

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

Borstvoeding

Uit tests is gebleken dat ondansetron in de melk van zogende dieren terechtkomt. Daarom verdient het aanbeveling dat moeders die ondansetron krijgen geen borstvoeding geven aan hun baby.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de effecten van ondansetron op de vruchtbaarheid bij mensen.

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. Op basis van de farmacologie van ondansetron zijn geen schadelijke effecten op dergelijke activiteiten te verwachten.

4.8 Bijwerkingen

De onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld volgens systeemorgaanklasse en frequentie. Frequenties worden als volgt gedefinieerd: 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 ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms optraden, werden over het algemeen bepaald aan de hand van gegevens van klinische onderzoeken. Er werd rekening gehouden met de incidentie bij placebo. Bijwerkingen die zelden en zeer zelden optraden, werden over het algemeen bepaald aan de hand van spontane postmarketinggegevens.

De volgende frequenties worden geschat bij de standaard aanbevolen doses van ondansetron in overeenstemming met de indicatie en formulering. Het profiel van de bijwerkingen bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met dat beschreven bij volwassenen.

| Systeem/ orgaanklassen volgens gegevensbank MedDRA | zeer vaak | vaak | soms | zelden | zeer zelden | niet bekend |
|---|------------------|-----------------------------|--|---|---|------------------------------------|
| <i>Immuunsysteem- aandoeningen</i> | | | | Onmiddellijke overgevoeligheds- reacties, waarvan sommige ernstig, met inbegrip van anafylaxie | | |
| <i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i> | Hoofdpijn | | Convulsies, bewegings- stoornissen (waaronder extrapiramidale reacties zoals dystone reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie) ¹ | Duizeligheid, voornamelijk tijdens een snelle i.v.-toediening | | |
| <i>Oog-aandoeningen</i> | | | | Tijdelijke visusstoornissen (bijv. wazig zien), voornamelijk tijdens i.v.-toediening | Tijdelijke blindheid, voornamelijk tijdens i.v.-toediening ² | |
| <i>Hart- aandoeningen</i> | | | Aritmieën, pijn op de borst met of zonder ST-segment depressie, bradycardie | Verlenging van het QTc-interval (met inbegrip van Torsade de Pointes). | | Myocardische mie (zie rubriek 4.4) |
| <i>Bloedvat- aandoeningen</i> | | Gevoel van warmte of blozen | Hypotensie | | | |
| <i>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i> | | | Hikken | | | |
| <i>Maagdarmstelsel- aandoeningen</i> | | Constipatie | | | | |
| <i>Lever- en galaandoeningen</i> | | | Asymptomatische verhogingen in leverfunctietests ³ | | | |

- ¹ Waargenomen zonder definitieve aanwijzingen van persisterende klinische sequelen.
- ² De meeste gevallen van blindheid die gerapporteerd werden, normaliseerden zich binnen 20 minuten. De meeste patiënten hadden chemotherapeutica gekregen, waaronder cisplatine. Sommige gevallen van tijdelijke blindheid werden gerapporteerd als zijnde van corticale oorsprong.
- ³ Deze bijwerkingen werden vaak bij patiënten waargenomen die chemotherapie ondergingen met cisplatine.

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. Beroepsoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie
– Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.eenbijwerkingmelden.be.

Luxemburg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Ce dex
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

De ervaring met een overdosering van ondansetron is beperkt. In de meeste gevallen geleken de symptomen op deze die reeds werden gemeld bij patiënten die de aanbevolen doses gebruikten (zie rubriek 4.8). Symptomen die gemeld werden, omvatten visusstoornissen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale episode met tijdelijk tweedegraads AV-blok.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke wijze. In geval van overdosering, wordt ecg-monitoring aanbevolen.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor ondansetron; daarom moet bij alle gevallen van een vermoede overdosering en indien van toepassing een symptomatische en ondersteunende behandeling worden gegeven.

De toediening van ipecacuana als behandeling voor overdosering met ondansetron is niet aanbevolen omdat er weinig kans is dat de patiënten zullen reageren door het anti-emetische effect van

ondansetron zelf.

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

ATC-code: A04AA01

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve 5-HT₃-receptorantagonist. De exacte werkwijze bij het onder controle houden van misselijkheid en braken is niet bekend. Chemotherapeutica en radiotherapie kunnen leiden tot het vrijkomen van 5-HT in de dunne darm, wat een braakreflex veroorzaakt door activering van de 5HT₃-receptoren in de vagale afferente zenuwbanen. Ondansetron voorkomt het ontstaan van deze reflex. Activering van vagale afferente zenuwbanen kan ook leiden tot het vrijkomen van 5HT in de area postrema, in de bodem van het vierde ventrikel, en dit kan eveneens emesis veroorzaken via een centraal mechanisme.

Het effect van ondansetron bij de behandeling van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie is daarom waarschijnlijk het gevolg van het blokkeren van 5HT₃-receptoren op neuronen die zich zowel in het perifere als het centrale zenuwstelsel bevinden.

Het werkingsmechanisme bij postoperatieve misselijkheid en braken is niet bekend, maar berust mogelijk op een soortgelijk principe als bij cytotoxisch geïnduceerde misselijkheid en braken.

Ondansetron heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van prolactine.

De rol van ondansetron bij emesis als gevolg van opiaten werd nog niet vastgesteld.

QT-verlenging

Het effect van ondansetron op het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en positief (moxifloxacin) gecontroleerd crossoveronderzoek bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. De ondansetrondoses waren 8 mg en 32 mg intraveneus toegediend gedurende 15 minuten. Bij de hoogst geteste dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90 % BI) verschil in QTcF ten opzichte van placebo 19,6 (21,5) msec, na correctie ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij de lagere geteste dosis van 8 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90 % BI) verschil in QTcF ten opzichte van placebo 5,8 (7,8) msec, na correctie ten opzichte van de uitgangswaarde. In dit onderzoek werden er geen hogere waarden gemeten voor QTcF dan 480 msec en geen enkele verlenging van de QTcF was groter dan 60 msec.

Pediatrische patiënten

CINV

De werkzaamheid van ondansetron in 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). Op de dagen waarop chemotherapie werd toegediend, kregen de patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m² intraveneus en ondansetron 4 mg oraal na 8 à 12 uur of ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus en placebo oraal na 8 à 12 uur. Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron in siroopvorm tweemaal daags gedurende 3 dagen. De volledige beheersing van de emesis tijdens de moeilijkste chemotherapiedag bedroeg 49 % (5 mg/m² intraveneus en ondansetron 4 mg oraal) en 41 % (0,45 mg/kg intraveneus en placebo oraal). Na de chemotherapie

kregen beide groepen 4 mg ondansetron in siroopvorm tweemaal daags gedurende 3 dagen. Er was geen verschil in de algemene incidentie of aard van bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (S3AB4003) bij 438 patiënten tussen 1 en 17 jaar oud, toonde een volledige beheersing van de emesis op de moeilijkste chemotherapiedag aan bij:

- 73 % van de patiënten wanneer ondansetron intraveneus werd toegediend aan een dosis van 5 mg/m² intraveneus samen met 2 tot 4 mg dexamethason oraal
- 71 % van de patiënten wanneer ondansetron werd toegediend in siroopvorm aan een dosis van 8 mg samen met 2 tot 4 mg dexamethason oraal op de dagen van chemotherapie.

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

De werkzaamheid van ondansetron bij 75 kinderen in de leeftijd van 6 tot 48 maanden werd onderzocht in een open-label-, niet-comparatieve studie met één enkele arm (S3A40320). Alle kinderen kregen drie doses ondansetron van 0,15 mg/kg intraveneus toegediend 30 minuten voor het begin van de chemotherapie en daarna 4 en 8 uur na de eerste dosis. Een volledige beheersing van de emesis werd bereikt bij 56 % van de patiënten.

Een andere open-label, niet-comparatieve studie met één enkele arm onderzocht de werkzaamheid van één intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg ondansetron gevolgd door twee orale doses ondansetron van 4 mg bij kinderen van < 12 jaar en 8 mg bij kinderen van ≥ 12 jaar (totaal aantal kinderen: n = 28). Een volledige beheersing van de emesis werd bereikt bij 42 % van de patiënten.

PONV

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

Er werden vier dubbelblinde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij 1.469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (2 tot 12 jaar oud) die een algemene anesthesie ondergingen. De patiënten werden gerandomiseerd tot ofwel één enkele intraveneuze dosis ondansetron (0,1 mg/kg voor pediatrie patiënten die 40 kg of minder wogen, 4 mg voor pediatrie patiënten die meer dan 40 kg wogen; aantal patiënten = 735) ofwel placebo (aantal patiënten = 734). De studiemedicatie werd toegediend gedurende minstens 30 seconden net voor of na inductie van de anesthesie. Ondansetron was significant doeltreffender dan placebo bij de preventie van nausea en braken. De resultaten van die studies worden samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Preventie en behandeling van PONB bij pediatrie patiënten - therapeutische respons 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 episodische braken, redding of stopzetting

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt ondansetron passief geheel geabsorbeerd vanuit het maagdarmsstelsel en ondergaat een first-pass metabolisme. Piekplasmaconcentraties van ongeveer 30 ng/ml worden ongeveer 1,5 uur na toediening van een dosis van 8 mg bereikt. Bij doses van meer dan 8 mg is de toename bij systemische blootstelling van ondansetron met de dosis meer dan evenredig, wat kan wijzen op enige afname van het first-pass metabolisme bij hogere orale doses. Na de orale toediening van één enkele 8 mg-tablet bedraagt de gemiddelde biologische beschikbaarheid bij gezonde mannen ongeveer 55 à 60 %. De biologische beschikbaarheid, na orale toediening, is licht verhoogd in aanwezigheid van voedsel maar wordt niet beïnvloed door antacida.

De dispositie van ondansetron na orale, intramusculaire (i.m.) en intraveneuze (i.v.) toediening is vergelijkbaar met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 3 uur en een distributievolume bij steady-state van ongeveer 140 L. Een gelijkwaardige systemische blootstelling wordt bereikt na i.m.- en i.v.-toediening van ondansetron.

Een intraveneuze infusie van 4 mg ondansetron die gedurende 5 minuten wordt toegediend resulteert in piekplasmaconcentraties van ongeveer 65 ng/ml. Na intramusculaire toediening van ondansetron worden binnen 10 minuten na de injectie piekplasmaconcentraties van ongeveer 25 ng/ml bereikt.

Na toediening van ondansetron zetpillen worden de ondansetronconcentraties in het plasma opspoorbaar tussen 15 en 60 minuten na toediening. De concentraties stijgen op een hoofdzakelijk lineaire manier tot piekconcentraties van 20-30 ng/ml bereikt worden, gewoonlijk 6 uur na toediening. Daarna dalen de plasmaconcentraties, echter aan een trager tempo dan waargenomen na orale toediening als gevolg van een ononderbroken absorptie van ondansetron. De absolute biologische beschikbaarheid van de ondansetron zetpil bedraagt ongeveer 60 % en wordt niet beïnvloed door het geslacht. De halfwaardetijd van de eliminatiefase na toediening van zetpillen wordt bepaald door de snelheid van de ondansetronabsorptie, niet de systemische klaring, en bedraagt ongeveer 6 uur. De halfwaardetijd is bij vrouwen lichtjes, klinisch niet significant hoger dan bij mannen.

Ondansetron is niet in hoge mate eiwitgebonden (70-76 %). De klaring van ondansetron uit de systemische circulatie gebeurt voornamelijk door levermetabolisme via meerdere enzymatische routes. Minder dan 5 % van de geabsorbeerde dosis wordt ongewijzigd in de urine uitgescheiden. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (het debrisoquinepolymorfisme) heeft geen invloed op de farmacokinetiek van ondansetron. De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron wijzigen niet bij herhaalde dosering.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Geslacht

Geslachtsverschillen werden aangetoond in de dispositie van ondansetron, waarbij vrouwen na orale toediening een hogere snelheid en mate van absorptie, een verlaagde systemische klaring en verlaagd distributievolume (aangepast voor gewicht) vertonen.

Kinderen en adolescenten (van 1 maand tot 17 jaar)

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 met die van patiënten in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. De halfwaardetijd bij patiënten in de leeftijd van 1 tot 4 maanden bedroeg gemiddeld 6,7 uur tegenover 2,9 uur bij patiënten in de leeftijd van 5 tot 24 maanden en in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. De verschillen in farmacokinetische parameters bij patiëntjes in de leeftijd van 1 tot 4 maanden kunnen gedeeltelijk verklaard worden door het hogere percentage aan totaal lichaamsvocht bij pasgeborenen en zuigelingen, evenals door een groter distributievolume van wateroplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot 12 jaar die electieve chirurgie onder algemene

verdooving ondergingen, 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 verhoogden op lineaire wijze met het lichaamsgewicht en op de leeftijd van 12 jaar benaderden de waarden die van jonge volwassenen. Na correctie van de klaring en het distributievolume voor het lichaamsgewicht, waren de waarden voor deze parameters gelijkaardig in de verschillende leeftijdsgroepen. De berekening van de doses op basis van het lichaamsgewicht compenseert de leeftijdsgebonden verschillen en is doeltreffend om de systemische blootstelling van pediatrische patiënten te normaliseren.

Er werd een populatiefarmacokinetische analyse uitgevoerd bij 428 proefpersonen (kankerpatiënten, chirurgische patiënten en gezonde vrijwilligers) in de leeftijd van 1 maand tot 44 jaar na intraveneuze toediening van ondansetron. Volgens die analyse was de systemische blootstelling (AUC) aan ondansetron na orale of i.v.- toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen behalve bij zuigelingen van 1 tot 4 maanden. Het distributievolume was gerelateerd aan de leeftijd en was lager bij volwassenen dan bij zuigelingen en kinderen. De klaring was gerelateerd aan het gewicht, maar niet aan de leeftijd behalve bij zuigelingen van 1 tot 4 maanden. Het is moeilijk uit te maken of er sprake was van een bijkomende reductie van de klaring gerelateerd aan de leeftijd bij zuigelingen van 1 tot 4 maanden of gewoonweg van een inherente variabiliteit als gevolg van het lage aantal onderzochte proefpersonen in die leeftijdsgroep. Aangezien patiënten jonger dan 6 maanden slechts één enkele dosis krijgen bij PONV, is het onwaarschijnlijk dat de klaring klinisch relevant is.

Ouderen

Vroege fase I-studies bij gezonde bejaarde vrijwilligers wezen op een lichte, leeftijdsgebonden daling van de klaring en een stijging van de halfwaardetijd van ondansetron. De brede interindividuele variabiliteit resulteerde evenwel in een sterke overlapping van de farmacokinetische parameters tussen jonge (< 65 jaar oud) en bejaarde proefpersonen (≥ 65 jaar oud) en in klinische studies betreffende CINV werden tussen jonge en bejaarde kankerpatiënten geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen die een ander doseringsadvies bij bejaarden ondersteunen.

Op grond van recentere modelvorming van plasmaconcentraties en respons op blootstelling van ondansetron wordt een sterker effect op het QTcF voorspeld bij patiënten ≥ 75 jaar dan bij jongere volwassenen. Er wordt specifieke informatie over de dosering gegeven voor patiënten ouder dan 65 jaar en ouder dan 75 jaar voor intraveneuze toediening.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-60 ml/min.) zijn zowel de systemische klaring als het distributievolume verlaagd na i.v.-toediening van ondansetron, wat leidt tot een lichte maar klinisch niet-significante verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). Een studie met patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die regelmatige hemodialyse nodig hadden (bestudeerd tussen de dialyses), heeft aangetoond dat de farmacokinetiek van ondansetron in wezen onveranderd blijft na i.v.-toediening.

Leverinsufficiëntie

Na orale, intraveneuze of intramusculaire toediening bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie is de systemische klaring van ondansetron aanzienlijk verminderd met verlengde eliminatiehalfwaardetijden (15-32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid die de 100 % benadert als gevolg van een verlaagd presystemisch metabolisme. De farmacokinetiek van ondansetron na toediening als zetpil werd niet geëvalueerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijkomende relevante gegevens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Gepregelatiniseerd (maïs)zetmeel
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Propyleenglycol
Sorbitaan mono-oleaat
Sorbinezuur
Vanilline
Titaandioxide (E171)
Chinolinegeel (E104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

30 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondansetron EG 8 mg filmomhulde tabletten:
PVC/Aluminium blisterverpakkingen in een buitenverpakking met 6, 9, 10, 15, 30, 50 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Ondansetron EG 8 mg filmomhulde tabletten: BE283954

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

Datum van eerste verlening: 26/06/06

Datum van laatste verlenging: 29/11/2009

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2022.

Datum van herziening van de tekst: 01/2022.