

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zofsetron 4 mg/ 2 ml oplossing voor injectie

Zofsetron 8 mg/ 4 ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat ondansetronhydrochloridedihydraat, equivalent aan 2 mg ondansetron.

Ampullen van 2 ml bevatten ondansetronhydrochloridedihydraat equivalent aan 4 mg ondansetron.

Ampullen van 4 ml bevatten ondansetronhydrochloridedihydraat, equivalent aan 8 mg ondansetron.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zofsetron 4 mg/ 2 ml oplossing voor injectie: heldere kleurloze oplossing zonder zichtbare partikels.

Zofsetron 8 mg/ 4 ml oplossing voor injectie: heldere kleurloze oplossing zonder zichtbare partikels.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

Preventie en behandeling van misselijkheid 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 tussen de wervels D11 en L3;
- veroorzaakt door radiotherapie toegediend in een enkele dosis gelijk aan of hoger dan 8 Gy.

Preventie en behandeling van misselijkheid 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.

Pediatische patiënten:

Zofsetron 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

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.

Dosering

De aanbevolen dosering is 8 mg ondansetron via een intraveneuze of intramusculaire injectie net voor de behandeling.

Bij een zeer braakopwekkende chemotherapie kan een maximale startdosis van 16 mg worden gebruikt in een intraveneus infuus van 15 minuten. Er mag geen hogere dosis dan 16 mg worden toegediend.

De werkzaamheid van ondansetron bij een zeer braakopwekkende chemotherapie kan worden verhoogd door toevoeging van één enkele i.v. dosis van 20 mg dexametasonnatriumfosfaat, toegediend voor de chemotherapie.

Doses hoger dan 8 mg en tot hoogstens 16 mg toegediend via intraveneuze weg moeten voor toediening worden verdund in 50 tot 100 ml fysiologische zoutoplossing of een injecteerbare oplossing van 5% dextrose en moeten in minstens 15 minuten worden toegediend (zie rubriek 6.6).

Een dosis van 8 mg ondansetron of lager hoeft niet te worden verdund en kan via een trage intraveneuze of intramusculaire injectie worden toegediend in minstens 30 seconden.

De initiële dosis van ondansetron mag worden gevolgd door 2 extra doses van 8 mg intraveneus of intramusculair met een interval van 2-4 uur of als een continu infuus van 1 mg/uur gedurende 24 uur.

Een perorale behandeling wordt aanbevolen om laat of persisterend braken, optredend na de eerste 24 uur, te voorkomen.

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

De dosering voor door chemotherapie veroorzaakte nausea en braken (CINV) kan worden berekend op grond van de lichaamsoppervlakte (LO) of het gewicht - zie verder.

Een dosering op basis van het gewicht resulteert in hogere totale dagdoses dan een dosering gebaseerd op de LO - zie rubrieken 4.4 en 5.1.

Ondansetron injectie moet worden verdund in 5% dextrose of 0,9% natriumchloride of een andere compatibele infuusvloeistof (zie rubriek 6.6) en moet intraveneus worden toegediend in niet minder dan 15 minuten.

Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische studies over het gebruik van ondansetron bij de preventie van uitgestelde of langdurige door chemotherapie geïnduceerde nausea en braken (CINV). Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische studies over het gebruik van ondansetron bij door radiotherapie veroorzaakte nausea en braken bij kinderen.

Dosering volgens de LO:

Ondansetron moet onmiddellijk voor de chemotherapie worden toegediend als een enkele intraveneuze dosis van 5 mg/m². De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

Orale toediening* mag twaalf uur later starten en mag gedurende hoogstens 5 dagen worden voortgezet (zie verder tabel 1).

De totale dagdosis (verdeeld over meerdere toedieningen) mag niet hoger zijn dan de dosis bij volwassenen van 32 mg.

Tabel 1: dosering op basis van de LO bij CINV - kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten tot 17 jaar

LO	Dag 1 (a,b)	Dagen 2-6 (b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg siroop* na 12 uur	2 mg siroop* om de 12 uur
0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg siroop of tabletten* na 12 uur	4 mg siroop of tabletten* om de 12 uur

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

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

* ondansetronhydrochloridedihydraat is verkrijgbaar in orale vorm

Zofsetron is niet verkrijgbaar in orale vorm van 2 mg of 4 mg.

Alle vermelde farmaceutische vormen zijn in België niet te koop.

Dosering volgens het lichaamsgewicht:

Een dosering op basis van het lichaamsgewicht resulteert in hogere totale dagdoses dan een dosering op basis van de LO - zie rubrieken 4.4 en 5.1.

Ondansetron moet onmiddellijk voor de chemotherapie worden toegediend als een enkele intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg. De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

Er mogen nog twee intraveneuze doses worden gegeven met een interval van 4 uur. De totale dagdosis mag niet hoger zijn dan de dosis bij volwassenen van 32 mg.

De orale toediening* mag twaalf uur later starten en mag worden voortgezet gedurende hoogstens 5 dagen. Zie verder tabel 2.

Tabel 2: dosering op basis van het gewicht bij CINV - kinderen \geq 6 maanden en adolescenten tot 17 jaar

Gewicht	Dag1 ^(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 ondansetron om de 12 uur
$>$ 10 kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. om de 4 uur.	4 mg ondansetron om de 12 uur

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

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

* ondansetronhydrochloridedihydraat is verkrijgbaar in orale vorm

Zofsetron is niet verkrijgbaar in orale vorm van 2 mg of 4 mg.

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

Bij patiënten van 65 jaar en ouder moeten alle intraveneus toegediende dosissen worden verdund en toegediend in minstens 15 minuten. Als de dosis wordt herhaald, moet het interval tussen de dosissen minstens 4 uur bedragen.

Bij patiënten van 65 tot 74 jaar kan de initiële intraveneuze dosis van 8 mg of 16 mg toegediend in 15 minuten worden gevolgd door 2 dosissen van 8 mg toegediend in 15 minuten met een interval van minstens 4 uur.

Bij patiënten van 75 jaar en ouder mag de initiële intraveneuze dosis niet hoger zijn dan 8 mg. De duur van het infuus moet 15 minuten bedragen. De initiële dosis van 8 mg mag worden gevolgd door 2 intraveneuze dosissen van 8 mg toegediend in 15 minuten met een interval van minstens 4 uur (zie rubriek 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie

De dagelijkse dosering, toedieningsfrequentie en toedieningswijze dienen niet te worden aangepast.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De klaring van ondansetron is beduidend verminderd en de serumhalveringstijd aanzienlijk verlengd bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten mag een totale dagelijkse dosis van 8 mg niet worden overschreden.

Patiënten met een traag sparteïne/debrisochinemetabolisme

De eliminatiehalveringstijd van ondansetron is niet veranderd bij patiënten geclassificeerd als trage metabolisateurs van sparteïne en debrisochine. Bijgevolg verschillen de medicatieblootstellingsspiegels na herhaalde toedieningen bij deze patiënten niet van die bij de algemene populatie. De dagelijkse dosering of toedieningsfrequentie dient niet te worden aangepast.

Postoperatieve nausea en braken (PONB)

Volwassenen

Voor de preventie van postoperatieve nausea en braken, is de aanbevolen dosis 4 mg ondansetron, toegediend onder de vorm van een eenmalige trage intraveneuze of intramusculaire injectie tijdens de inductie van de anesthesie.

Voor de behandeling van postoperatieve nausea en braken, wordt aanbevolen om een eenmalige dosis van 4 mg ondansetron onder de vorm van een trage intramusculaire of intraveneuze injectie toe te dienen.

Pediatische patiënten: PONB bij kinderen vanaf de leeftijd van 1 maand en adolescenten tot de leeftijd van 17 jaar

Voor de preventie van PONB bij pediatische patiënten die worden geopereerd onder volledige narcose, kan één enkele dosis ondansetron worden toegediend via een trage intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) in een dosis van 0,1 mg/kg met een maximum van 4 mg, ofwel net voor, ofwel net na aanvang van de anesthesie.

Voor de behandeling van PONB na chirurgie bij pediatische patiënten die worden geopereerd onder algemene anesthesie, kan één enkele dosis ondansetron worden toegediend via een trage intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) van een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ondansetron voor de behandeling van postoperatief braken (PONB) bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Ouderen

De ervaring met ondansetron voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij ouderen is beperkt; ondansetron wordt echter goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar die chemotherapie krijgen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

De dagelijkse dosering, toedieningsfrequentie en toedieningswijze dienen niet te worden aangepast.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De klaring van ondansetron is beduidend verminderd en de serumhalveringstijd aanzienlijk verlengd bij patiënten met matige of ernstige leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten mag een totale dagelijkse dosis van 8 mg niet worden overschreden.

Patiënten met een traag sparteïne/debrisochinemetabolisme

De eliminatiehalveringstijd van ondansetron is niet veranderd bij patiënten geclassificeerd als trage metaboliseerders van sparteïne en debrisochine. Bijgevolg verschillen de medicatieblootstellingsspiegels na herhaalde toedieningen bij deze patiënten niet van die bij de algemene populatie. De dagelijkse dosering of toedieningsfrequentie dient niet te worden aangepast.

Wijze van toediening

Voor intraveneuze injectie of intramusculaire injectie of na verdunning voor intraveneuze

infusie.

4.3 Contra-indicaties

Gelijktijdig gebruik met apomorfine (zie rubriek 4.5).

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zofsetron bevat natrium.

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

Er zijn overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die overgevoeligheid hadden vertoond voor andere selectieve 5HT₃-receptorantagonisten.

Respiratoire bijwerkingen moeten symptomatisch worden behandeld en de artsen moeten er bijzondere aandacht aan besteden omdat het de eerste tekenen van een overgevoeligheidsreactie kunnen zijn.

Ondansetron verlengt het QT-interval afhankelijk van de dosering (zie rubriek 5.1). Bovendien zijn er postmarketinggevallen van torsade de pointes gerapporteerd 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 die een verlenging van het QTc vertonen of zouden kunnen ontwikkelen, patiënten met elektrolytenstoornissen, congestief hartfalen, bradyaritmieën en patiënten die andere geneesmiddelen innemen die een verlenging van het QT-interval of elektrolytenstoornissen kunnen veroorzaken.

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 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 met adenotonsillaire chirurgie kan preventie van nausea en braken een occulte bloeding maskeren. Daarom dienen deze patiënten na toediening van ondansetron nauwlettend te worden gevolgd.

Pediatrische patiënten

CINV:

Pediatrische patiënten die ondansetron krijgen samen met hepatotoxische chemotherapeutische middelen, moeten uiterst nauwlettend worden gevolgd op stoornissen van de leverfunctie.

Bij het berekenen van de dosering in mg/kg en toediening van drie doses om de 4 uur zal de totale dagdosis hoger zijn dan als er één enkele dosis van 5 mg/m² wordt gegeven gevolgd door een orale dosis*. De werkzaamheid van die twee verschillende toedieningsschema's werd niet onderzocht in vergelijkende klinische studies. Bij vergelijking van verschillende studies lijken beide schema's even doeltreffend te zijn (zie rubriek 5.1).

*ondansetronhydrochloridedihydraat is verkrijgbaar in orale vorm

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen aanwijzingen voor een eventuele remmende of versterkende werking van ondansetron op het metabolisme van andere geneesmiddelen die vaak in combinatie met ondansetron worden gebruikt. Studies hebben aangetoond dat ondansetron geen interacties veroorzaakt wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lignocaïne, propofol en thiopental.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door verschillende cytochroom P-450-leverenzymen: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Door de verscheidenheid aan metabole enzymen die ondansetron kunnen metaboliseren, wordt remming of verminderde activiteit van één enzym (bijvoorbeeld door een gedefect in CYP2D6) normalerwijze gecompenseerd door andere enzymen en zou dit slechts tot weinig- of niet-significante wijzigingen van de totale klaring van ondansetron of een dosisaanpassing mogen leiden.

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

Gebruik van ondansetron met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen, kan resulteren in een verdere verlenging van het QT-interval. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. antracyclines zoals doxorubicine en daunorubicine of trastuzumab), antibiotica (zoals erytromycine en ketoconazol), antiaritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol en timolol) kan het risico op ritmestoornissen verhogen (zie rubriek 4.4).

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

Er zijn gevallen gerapporteerd van patiënten met een serotoninesyndroom (met o.a. een gewijzigde geestelijke toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig 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).

Apomorfine

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

Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine

Bij patiënten die worden behandeld met krachtige CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) is de orale klaring van ondansetron gestegen en zijn de bloedconcentraties van ondansetron verlaagd.

Tramadol

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen en mannen

Zwangerschapstest

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

Anticonceptie

Vruchtbare vrouwen moeten erover ingelicht worden dat Zofsetron 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 Zofsetron tijdens de behandeling, en ook nog twee dagen nadat ze gestopt zijn met de behandeling met Zofsetron.

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 Zofsetron.

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 van 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 worden hieronder gerangschikt naar orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden bepaald in klinische studies. De incidentie bij placebo werd meegewogen. Zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen werden bepaald op basis van postmarketinggegevens.

De volgende frequenties gelden voor een standaarddosering van ondansetron.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Soms ernstige, acute overgevoelighedsreacties, onder andere anafylaxie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn.

Soms: Convulsies (epileptische), bewegingsstoornissen (waaronder extrapiramidale reacties als dystonische reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie)⁽¹⁾.

Zelden: vooral tijdens snelle intraveneuze toediening.

Oogaandoeningen

Zelden: Voorbijgaande visusstoornissen (bijvoorbeeld wazig zien), vooral tijdens intraveneuze toediening.

Zeer zelden: Voorbijgaande blindheid, vooral tijdens intraveneuze toediening.⁽²⁾

Hartaandoeningen

Soms: Aritmieën, pijn op de borst met of zonder verlaging van het ST-segment, bradycardie.

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

Niet bekend: Myocardischemie (zie rubriek 4.4)

Bloedvataandoeningen

Vaak: Een warm gevoel of opvliegers.

Soms: Hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hik.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Constipatie.

Lever- en galaandoeningen

Soms: Asymptomatische stijging van leverwaarden.⁽³⁾

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: Toxische erupties op de huid, 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 bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met dat waargenomen 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, B-1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met ondansetron overdosering.

Symptomen

In de meeste gevallen waren de symptomen gelijk aan de symptomen die al gerapporteerd werden voor patiënten die de aanbevolen dosering gebruikten (zie rubriek 4.8). De gerapporteerde manifestaties zijn onder meer visusstoornissen, ernstige obstipatie, hypotensie en een malaise van vagale oorsprong met tijdelijk tweedegraads AV-blok.

Ondansetron verlengt het QT-interval afhankelijk van de dosering. ECG-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 moeten alle gevallen van vermoede overdosering symptomatisch en ondersteunend worden behandeld, conform de situatie.

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

Het gebruik van ipecacuanha wordt niet aangeraden voor de behandeling van overdosering met ondansetron; wegens de anti-emetische werking van ondansetron zelf is het onwaarschijnlijk dat patiënten op ipecacuanha zullen reageren.

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.

* ondansetronhydrochloridedihydraat is verkrijgbaar in orale vorm

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: serotonine (5HT₃)-receptor-antagonist. ATC Code: A04A A01

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve 5HT₃-receptorremmer. 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 geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde en vergelijkende (versus moxifloxacin) crossoverstudie bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. Ondansetron werd intraveneus toegediend in een dosis van 8 mg en 32 mg over 15 minuten. Bij de hoogste geteste dosis van 32 mg bedroeg het maximale gemiddelde (bovenste limiet van het 90% BI) verschil in QTcF ten opzichte van de placebo na correctie voor de beginwaarde 19,6 (21,5) msec. Met de laagste geteste dosis van 8 mg bedroeg het maximale gemiddelde (bovenste limiet van het 90% BI) verschil in QTcF ten opzichte van de placebo na correctie voor de beginwaarde 5,8 (7,8) msec. In deze studie waren er geen QTcF-metingen langer dan 480 msec en was er geen enkel geval van verlenging van het QTcF-interval met meer dan 60 msec.

Pediatrische populatie

CINV

De werkzaamheid van ondansetron bij het controleren van braken en nausea veroorzaakt door kankerchemotherapie werd onderzocht in een dubbelblinde, gerandomiseerde studie bij 415 patiënten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar (S3AB3006). Op de dagen van chemotherapie kregen de patiënten ondansetron 5mg/m² intraveneus en ondansetron 4 mg oraal* na 8-12 uur of ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus en placebo oraal* na 8-12uur p.o. Na chemotherapie kregen beide groepen ondansetron siroop 4 mg tweemaal per dag gedurende 3 dagen. Volledige controle van het braken op de slechtste dag van chemotherapie werd verkregen bij 49% (5 mg/m² intraveneus + ondansetron 4 mg oraal*) en 41% (0.45 mg/kg intraveneus+ placebo oraal*) van de patiënten.

Na chemotherapie kregen beide groepen ondansetron siroop 4 mg tweemaal per dag gedurende 3 dagen.

* ondansetronhydrochloridedihydraat is verkrijgbaar in orale vorm

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (S3AB4003) bij 438 patiënten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar werd een volledige controle van de emesis op de slechtste dag van de chemotherapie verkregen bij:

- 73% van de patiënten als ondansetron intraveneus werd toegediend in een dosering van 5 mg/m² i.v. samen met 2-4 mg dexametason p.o.
- 71% van de patiënten als ondansetron werd toegediend als een siroop in een dosering van 8 mg met 2-4 mg dexametason p.o. op de dagen van chemotherapie

Na chemotherapie kregen beide groepen ondansetron siroop 4 mg tweemaal per dag gedurende 2 dagen.

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

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

* ondansetronhydrochloridedihydraat is verkrijgbaar in orale vorm

Preventie van postoperatieve nausea en braken:

De werkzaamheid van één enkele dosis ondansetron bij de preventie van postoperatieve nausea en braken werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 670 kinderen in de leeftijd van 1 tot 24 maanden (leeftijd na bevruchting \geq 44 weken, gewicht \geq 3 kg). De patiëntjes moesten electieve chirurgie ondergaan onder algemene anesthesie en hadden een ASAstatus \leq III. Er werd één dosis ondansetron van 0,1 mg/kg toegediend binnen vijf minuten na inductie van de anesthesie. Het percentage patiënten dat minstens één episode van braken vertoonde tijdens de evaluatieperiode van 24 uur (ITT), was hoger bij de patiënten in de placebogroep dan bij de patiënten 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 algemene anesthesie ondergingen. De patiënten werden gerandomiseerd naar een enkele intraveneuze dosis ondansetron (0,1 mg/kg bij pediatrie patiënten met een gewicht van 40 kg of minder, 4 mg bij pediatrie patiënten die meer dan 40 kg wogen; aantal patiënten = 735) of een placebo (aantal patiënten = 734). De studiemedicatie werd toegediend in minstens 30 seconden, onmiddellijk voor of na inductie van de anesthesie. Ondansetron was significant efficiënter dan de placebo bij de preventie van nausea en braken. De resultaten van die studies worden samengevat in de volgende tabel:

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 nausea	64	51	0.004
S3GT11	geen braken	60	47	0.004

CR = geen episoden van braken, rescue of stopzetting studie

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron blijven ongewijzigd bij herhaalde dosering.

Er werd geen rechtstreeks verband tussen de plasmaconcentratie en het anti-emetisch effect van ondansetron aangetoond.

Absorptie

Een intraveneus infuus van 4 mg ondansetron, gegeven over 5 minuten geeft aanleiding tot piekplasmaconcentraties van ongeveer 65 ng/ml. Na intramusculaire toediening van ondansetron, worden piekplasmaconcentraties van ongeveer 25 ng/ml bereikt binnen 10 minuten na de injectie.

Distributie

De beschikbaarheid van ondansetron na intramusculaire (IM) en intraveneuze (IV) toediening is vergelijkbaar met een steady state distributievolume van ongeveer 140 l. Een gelijkwaardige systemische blootstelling wordt bereikt na IM en IV toediening van ondansetron.

Ondansetron heeft geen sterke eiwitbinding (70-76%).

Biotransformatie

Ondansetron wordt hoofdzakelijk uit de systemische bloedsomloop geklaard door metabolisering in de lever via verscheidene enzympathways. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (het debrisoquinepolymorfisme) heeft geen effect op de farmacokinetiek van ondansetron.

Eliminatie

Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt ongewijzigd uitgescheiden in de urine. De excretiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 3 uur.

Speciale populaties

Kinderen en adolescenten (in de leeftijd van 1 maand tot 17 jaar)

Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 4 maanden (n = 19) die moesten worden geopereerd, was de klaring gecorrigeerd voor het gewicht ongeveer 30% lager dan bij patiënten in de leeftijd van 5 tot 24 maanden (n = 22), maar vergelijkbaar met die bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. De halfwaardetijd in de patiëntenpopulatie van 1 tot 4 maanden was gemiddeld 6,7 uur versus 2,9 uur bij de patiënten in de leeftijd van 5 tot 24 maanden en 3 tot 12 jaar. De verschillen in farmacokinetische parameters in de patiëntenpopulatie in de leeftijd van 1 tot 4 maanden kunnen gedeeltelijk worden uitgelegd door het hogere percentage totaal lichaamswater bij pasgeborenen en zuigelingen en een hoger distributievolume voor wateroplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 3 tot 12 jaar die electieve chirurgie moesten ondergaan onder algemene anesthesie, waren de absolute waarden van de klaring en het distributievolume van ondansetron lager dan bij volwassen patiënten. Beide parameters stegen lineair met het gewicht en op de leeftijd van 12 jaar benaderden ze die bij jongvolwassenen.

Na correctie van de klaring en het distributievolume voor het lichaamsgewicht waren de waarden van die parameters vergelijkbaar in de verschillende leeftijdsgroepen. Een dosering op basis van het gewicht compenseert voor leeftijdsgebonden veranderingen en is doeltreffend bij het normaliseren van de systemische blootstelling bij pediatrische patiënten.

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

pediatrische 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 pediatrische 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 pediatrische 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).

Ouderen

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 (≥ 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 ≥75 jaar dan bij jonge volwassenen.

Er wordt specifieke informatie gegeven over de dosering bij patienten ouder dan 65 jaar en ouder dan 75 jaar die het middel intraveneus toegediend krijgen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit 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 stapelen zich op in de melk van ratten. De melkplasmaverhouding was 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

Natriumchloride
Natriumcitraat
Citroenzuur monohydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Zofsetron mag niet in dezelfde spuit of in hetzelfde infuus met andere geneesmiddelen worden toegediend.

Verenigbaarheid met infuusvloeistoffen

Zofsetron mag alleen met de aanbevolen infuusvloeistoffen worden toegediend.

Infuusoplossingen moeten onmiddellijk vóór de toediening worden bereid.

Er werd evenwel aangetoond dat Zofsetron gedurende 7 dagen stabiel blijft bij kamertemperatuur (< 25° C) en fluorescentieverlichting, of in een koelkast bij verdunning in de volgende infuusoplossingen:

- natriumchloride 0,9 % g/v;
- glucose-oplossing 5 % g/v;
- mannitoloplossing 10 % g/v;
- Ringeroplossing;

Verenigbaarheid met andere geneesmiddelen

Zofsetron kan in een intraveneus infuus in een dosis van 1 mg/uur worden toegediend, b.v. in een infuuszakje of in een elektrische spuit met een Y-vormige aansluiting.

De volgende producten mogen via een Y-vormige aansluiting gelijktijdig met een infuus toegediend worden voor zover de concentraties van Zofsetron gelegen zijn tussen 16 µg en 160 µg/ml (d.w.z. respectievelijk 8 mg op 500 ml en 8 mg op 50 ml). Zofsetron is fysisch en chemisch verenigbaar met cisplatine, 5-fluorouracil, carboplatine en etoposide gedurende ten minste 1 uur en met cyclofosfamide en doxorubicine gedurende ten minste 20 minuten.

De oplossingen van Zofsetron zijn stabiel:

- in infuuszakjes in polyvinylchloride;
- in infussets in polyvinylchloride;
- in infuuszakjes in polyethyleen;
- in flessen uit glas van type 1;
- in polypropyleen spuiten met natriumchloride 0,9 % g/v of glucose 5 % g/v of met andere compatibele infuusoplossingen.

6.3 Houdbaarheid

Zofsetron oplossing voor injectie: 60 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I-, amberkleurige, glazen ampullen

Ampullen van 2 ml en 4 ml in dozen per 1, 5 en 10 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Als de oplossing niet de dag zelf wordt gebruikt, moet de bereiding in passende aseptische omstandigheden worden uitgevoerd.

Zofsetron injectie-ampullen mogen niet geautoclaveerd worden.

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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

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

Zofsetron 4 mg/2 ml oplossing voor injectie: BE293833

Zofsetron 8 mg/ 4 ml oplossing voor injectie: BE293851

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst : /202