

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron 2 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 2 mg ondansetron (onder de vorm van ondansetronhydrochloridedihydraat).

1 ampul van 2 ml bevat 4 mg ondansetron.

1 ampul van 4 ml bevat 8 mg ondansetron.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie, ampul:

Heldere oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Ondansetron is aangewezen voor de behandeling van nausea en braken veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie, en voor de profylaxe en de behandeling van postoperatieve nausea en braken (PONB).

Pediatrische patiënten

Ondansetron is geïndiceerd voor de behandeling van door chemotherapie veroorzaakte nausea en braken (CINB) bij kinderen ≥ 6 maanden en voor de preventie en de behandeling van postoperatieve nausea en braken (PONB) bij kinderen ≥ 1 maand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor intraveneuze injectie of na dilutie voor intraveneus infuus.

Nausea en braken veroorzaakt door chemotherapie en radiotherapie

Volwassenen

Het emetogene potentieel van kankertherapie verschilt naar gelang van de doses en de combinaties van de chemotherapie- en radiotherapieschema's. De wijze van toediening en de dosis van ondansetron moeten flexibel zijn, in het bereik van 8-32 mg/dag, en moeten worden gekozen zoals hieronder wordt weergegeven.

Emetogene chemotherapie en radiotherapie

Bij patiënten die een emetogene chemotherapie of radiotherapie krijgen, kan ondansetron rectaal, per os (tabletten of siroop) of intraveneus worden toegediend.

Bij de meeste patiënten die een emetogene chemotherapie of radiotherapie krijgen, dient ondansetron 8 mg te worden toegediend als een trage intraveneuze injectie (in minstens 30 seconden) of een kort intraveneus infuus over 15 minuten meteen voor de behandeling, gevolgd door 8 mg per os om de twaalf uur.

Om te beschermen tegen laat of langdurig braken na de eerste 24 uur, moet de orale of rectale behandeling met ondansetron tot 5 dagen na een behandelingskuur worden voortgezet.

Zeer emetogene chemotherapie

Bij patiënten die een zeer emetogene chemotherapie krijgen, bv. cisplatine in hoge dosis, kan ondansetron per os, rectaal of intraveneus worden toegediend.

De volgende toedieningsschema's van ondansetron zijn even doeltreffend gebleken tijdens de eerste 24 uur van de chemotherapie:

- Een enkele dosis van 8 mg als een trage intraveneuze injectie (in minstens 30 seconden) meteen voor de chemotherapie.
- Een dosis van 8 mg als een trage intraveneuze injectie (in minstens 30 seconden) of een kort intraveneus infuus over 15 minuten meteen voor de chemotherapie, gevolgd door nog twee intraveneuze injecties (in minstens 30 seconden) van 8 mg met een interval van vier uur of een constant infuus van 1 mg/uur gedurende maximaal 24 uur.
- Een maximale initiële intraveneuze dosis van 16 mg verdund in 50-100 ml zoutoplossing of een andere compatibele infuusvloeistof (zie rubriek 6.6) en toegediend via infuus in minstens 15 minuten onmiddellijk voor de chemotherapie. De initiële dosis van ondansetron mag worden gevolgd door nog twee intraveneuze doses (in minstens 30 seconden) van 8 mg met tussenpozen van vier uur. Per keer mag niet meer dan 16 mg worden gegeven gezien de dosisafhankelijke stijging van het risico op QT-verlenging (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

De keuze van het doseringsschema hangt af van de mate van het emetogene potentieel.

De doeltreffendheid van ondansetron bij een zeer emetogene chemotherapie kan worden versterkt door een eenmalige intraveneuze toediening van dexamethasonnatriumfosfaat 20 mg voor de chemotherapie.

Om te beschermen tegen laat of langdurig braken na de eerste 24 uur, moet de orale of rectale behandeling met ondansetron tot 5 dagen na een behandelingskuur worden voortgezet.

Pediatrische patiënten

Door chemotherapie veroorzaakte nausea en braken (CINB) bij kinderen $\geq$ 6 maanden en adolescenten

De dosering voor CINB kan worden berekend volgens de lichaamsoppervlakte of het gewicht - zie hieronder. In pediatrie klinische studies werd ondansetron toegediend als een i.v. infuus verdund in 25 tot 50 ml fysiologische zoutoplossing of een andere geschikte infuusvloeistof en over minstens 15 minuten toegediend.

Een op het gewicht gebaseerde dosering resulteert in een hogere totale dagdosis dan een op de lichaamsoppervlakte gebaseerde dosering (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De injectie met ondansetron moet verdund worden in 5% dextrose of 0,9% natriumchloride of een andere geschikte infuusvloeistof (zie rubriek 6.6) en toegediend als een intraveneus infuus over niet minder dan 15 minuten.

Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische studies over het gebruik van ondansetron bij de preventie van uitgestelde of verlengde CINB. 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 lichaamsoppervlakte

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

De orale toediening mag 12 uur later worden gestart en mag gedurende hoogstens 5 dagen worden voortgezet (zie tabel 1 hieronder).

De totale dosis per 24 uur (verdeeld over meerdere giften) mag niet hoger zijn dan de volwassen dosis van 32 mg.

Tabel 1: Op de lichaamsoppervlakte gebaseerde dosering bij chemotherapie - Kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten

Lichaamsoppervlakte	Dag1 ^(a,b)	Dag 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 tot ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg siroop of tablet na 12 uur	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 na 12 uur	8 mg siroop of tablet om de 12 uur

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

b. De totale dosis over 24 uur (verdeeld over meerdere giften) mag niet hoger zijn dan de volwassen dosis van 32 mg.

Let op: mogelijks zijn niet al de farmaceutische vormen beschikbaar.

Dosering volgens het lichaamsgewicht

Een op het gewicht gebaseerde dosering resulteert in een hogere totale dagdosis dan een op de lichaamsoppervlakte gebaseerde dosering (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

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

Er kunnen nog twee intraveneuze doses worden gegeven om de 4 uur. De orale toediening mag 12 uur later worden gestart en mag hoogstens 5 dagen worden voortgezet (Zie tabel 2 hieronder).

De totale dosis over 24 uur (verdeeld over meerdere giften) mag niet hoger zijn dan de volwassen dosis van 32 mg.

Tabel 2: Op het gewicht gebaseerde dosering bij chemotherapie - Kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten.

Gewicht	Dag1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
≤ 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 hoger zijn dan 8 mg.
- b. De totale dosis over 24 uur (verdeeld over meerdere giften) mag niet hoger zijn dan de volwassen dosis van 32 mg.

Let op: mogelijks zijn niet al de farmaceutische vormen beschikbaar.

Bejaarden

Bij patiënten van 65 tot 74 jaar kan het toedieningsschema voor volwassenen worden gevolgd. Alle intraveneuze doses moeten worden verdund in 50-100 ml fysiologische zoutoplossing of een andere compatibele infuusvloeistof (zie rubriek 6.6) en worden toegediend in 15 minuten.

Bij patiënten van 75 jaar of ouder mag de initiële intraveneuze dosis van Ondansetron niet hoger zijn dan 8 mg. Alle intraveneuze doses moeten worden verdund in 50-100 ml fysiologische zoutoplossing of een andere compatibele infuusvloeistof (zie rubriek 6.6) en worden toegediend in 15 minuten. De initiële dosis van 8 mg mag worden gevolgd door nog twee intraveneuze doses van 8 mg toegediend in 15 minuten en met een tussenpoos van minstens vier uur (zie rubriek 5.2).

Zie ook "Speciale populaties".

Postoperatieve nausea en braken (PONB)

Volwassenen

Profylaxe van PONB

Voor de profylaxe van PONB kan ondansetron per os of intraveneus worden toegediend.

Ondansetron kan worden toegediend als een enkele dosis van 4 mg als een trage intraveneuze injectie bij inductie van de anesthesie.

Behandeling van bestaande PONB

Voor de behandeling van bestaande PONB wordt een enkele dosis van 4 mg als een trage intraveneuze injectie aanbevolen.

Pediatrische patiënten

PONB bij kinderen ≥ 1 maand en adolescenten

Voor de profylaxe van PONB bij kinderen die een heelkundige ingreep ondergaan onder volledige narcose, kan één enkele dosis ondansetron worden toegediend als een trage intraveneuze injectie (in minstens 30 seconden) in een dosis van 0,1 mg/kg met een maximum van 4 mg voor, tijdens of na inductie van de narcose.

Voor de behandeling van PONB na chirurgie bij kinderen die een operatie hebben ondergaan onder algemene verdoving kan één enkele dosis ondansetron worden toegediend als een trage intraveneuze injectie (in minstens 30 seconden) in een dosis van 0,1 mg/kg met een maximum van 4 mg.

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

Bejaarden

Er is beperkte ervaring met het gebruik van ondansetron in de profylaxe en de behandeling van postoperatieve nausea en braken (PONB) bij bejaarden. Ondansetron wordt echter goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar die chemotherapie krijgen.

Zie ook "Speciale populaties".

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

De dagdosis, de toedieningsfrequentie of de wijze van toediening hoeven niet te worden aangepast.

Patiënten met leverinsufficiëntie

De klaring van ondansetron vermindert significant en de serumhalfwaardetijd neemt significant toe bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie. Bij dergelijke patiënten mag een totale dagelijkse dosis van 8 mg niet worden overschreden en wordt parenterale of orale toediening dan ook aanbevolen.

Patiënten die sparteïne/debrisoquine slecht metaboliseren

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron verandert niet bij proefpersonen die als slechte metaboliseerders van sparteïne en debrisoquine worden geclassificeerd. Herhaalde toediening bij dergelijke patiënten zal dan ook leiden tot blootstellingsniveaus aan het geneesmiddel die niet afwijken van de blootstellingsniveaus in de algemene populatie. Er is geen aanpassing van de dagdosering of de doseringsfrequentie vereist.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor ondansetron of andere selectieve 5-HT₃-receptorantagonisten (bv. granisetron, dolasetron) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Op basis van meldingen van sterke hypotensie en bewustzijnsverlies wanneer ondansetron gelijktijdig met apomorfinehydrochloride werd toegediend, is concomiterend gebruik met apomorfine contra-geïndiceerd. (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij patiënten die overgevoeligheidsreacties hadden vertoond op andere selectieve 5-HT₃-receptorantagonisten. Respiratoire reacties moeten symptomatisch worden behandeld en de artsen moeten er bijzondere aandacht aan besteden omdat het de eerste tekenen kunnen zijn van een overgevoeligheidsreactie.

Aangezien er tot nog toe weinig ervaring is met ondansetron bij hartpatiënten, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van ondansetron en anesthetica bij patiënten met hartritme- of hartgeleidingsstoornissen of bij patiënten die worden behandeld met antiaritmica of bètablokkers.

Zelden en vooral met intraveneus Ondansetron werden voorbijgaande ECG-veranderingen gerapporteerd waaronder een verlenging van het QT-interval. Ondansetron verlengt het QT-interval op dosisafhankelijke wijze (zie rubriek 5.1). Bovendien zijn er na het in de handel brengen gevallen gemeld van torsade de pointes bij patiënten die ondansetron gebruiken. Ondansetron moet worden vermeden bij patiënten met een congenitaal lang QT-syndroom. Voorzichtigheid is geboden als ondansetron wordt toegediend aan patiënten die een QTc-verlenging vertonen of

kunnen ontwikkelen, onder wie patiënten met elektrolytenafwijkingen, congestief hartfalen, bradyritmie, hartritme- of hartgeleidingsstoornissen, of patiënten die worden behandeld met antiaritmica, bètablokkers of andere geneesmiddelen die QTc-verlenging of elektrolytenstoornissen veroorzaken.

Hypokaliëmie and hypomagnesiëmie moeten worden gecorrigeerd voor ondansetron wordt toegediend.

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.

Na het in de handel brengen zijn gevallen beschreven van patiënten met een mogelijk levensbedreigend serotoninesyndroom (met inbegrip van gestoorde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen) na concomiterend gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine- en noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)) en buprenorfine. Als een concomiterende behandeling met ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen klinisch geïndiceerd is, verdient het aanbeveling de patiënt goed te observeren.

Ondansetron verlengt de colontransittijd. Patiënten met tekenen van subacute darmobstructie moeten dan ook worden gemonitord na toediening.

Bij patiënten met adenotonsillaire chirurgie kan profylaxe van nausea en braken met ondansetron een occulte bloeding maskeren. Daarom moeten die patiënten zorgvuldig worden gevolgd na toediening van ondansetron.

Voorzichtigheid is geboden als Ondansetron wordt gebruikt bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten:

Pediatrische patiënten die ondansetron krijgen in combinatie met hepatotoxische chemotherapeutica, moeten zorgvuldig gecontroleerd worden op leverfunctiestoornissen.

CINB:

Bij berekening van de dosering in mg/kg en toediening van drie doses om de 4 uur zal de totale dagdosis hoger zijn dan bij toediening van één enkele dosis van 5 mg/m² gevolgd door een orale dosis. De werkzaamheid van die twee verschillende toedieningsschema's werd niet vergeleken in klinische studies. In cross-overstudies waren beide schema's even werkzaam (zie rubriek 5.1).

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ml injectie, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen aanwijzingen dat ondansetron het metabolisme van andere geneesmiddelen die tegelijk met ondansetron worden toegediend, induceert of remt. In specifieke studies werd aangetoond dat er geen interacties optreden als ondansetron

wordt toegediend met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lidocaïne, thiopental of propofol.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door meerdere cytochroom-P450-enzymen: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Gezien het grote aantal metabole enzymen die ondansetron kunnen metaboliseren, wordt remming of een verminderde activiteit van een enzym (bv. genetische CYP2D6-deficiëntie) normaal gecompenseerd door andere enzymen zodat de totale klaring van ondansetron of de dosisvereisten weinig of niet significant verandert.

Voorzichtigheid is geboden wanneer ondansetron wordt toegediend samen met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of 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.

Concomiterend gebruik van ondansetron met cardiotoxische middelen (bv. anthracyclines (zoals doxorubicine, daunorubicine), monoklonale antilichamen (zoals trastuzumab), antibiotica (bv. erytromycine), antimycotica (zoals ketoconazol), antiaritmica (bv. amiodaron) en bètablokkers (bv. atenolol of timolol) kan het risico op hartritmestoonissen verhogen (zie rubriek 4.4).

Serotonerge geneesmiddelen (zoals SSRI's en SNRI's)

Na het in de handel brengen zijn gevallen beschreven van patiënten met een serotoninesyndroom (met inbegrip van gestoorde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na concomiterend gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van SSRI's en SNRI's) en buprenorfine (zie rubriek 4.4).

Apomorfine

Er is melding gemaakt van ernstige bijwerkingen bij behandeling met ondansetron en apomorfine. Drie gezonde vrijwilligers die gedurende 3 dagen behandeld waren met ondansetron 8 mg per dag hebben 18-34 minuten na toediening van apomorfine bijwerkingen zoals hypotensie, syncope, bradycardie en convulsies ontwikkeld. Gelijktijdige toediening van apomorfinehydrochloride en ondansetron is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine

Bij patiënten die worden behandeld met krachtige CYP3A4-inductoren (zoals fenytoïne, carbamazepine en rifampicine), neemt de orale klaring van ondansetron toe en dalen de bloedconcentraties van ondansetron.

Tramadol

Gegevens van kleine studies wijzen erop dat ondansetron de pijnstillende werking 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

Het is niet bekend of ondansetron in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van ondansetron op met moedermelk gevoede zuigelingen of op de melkproductie.

Tests hebben aangetoond dat ondansetron overgaat in de melk van zogende dieren (zie rubriek 5.3). Daarom is het raadzaam dat moeders die ondansetron krijgen, hun baby's geen borstvoeding geven.

Zwangerschapstest

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

Anticonceptie

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

In psychomotorische tests heeft ondansetron geen invloed op de prestaties en veroorzaakt het geen sedatie. Op basis van de farmacologische werking van ondansetron zal het naar verwachting geen negatieve effecten hebben op dergelijke activiteiten.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden hierna opgesomd per systeemorgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms zijn opgetreden, werden doorgaans bepaald op grond van gegevens van klinische studies. Daarbij werd rekening gehouden met de incidentie in de placebogroep. Bijwerkingen die zelden en zeer zelden optraden, werden doorgaans bepaald op grond van spontane postmarketinggegevens.

De volgende frequenties zijn ramingen bij de standaard aanbevolen doseringen van ondansetron naargelang van de indicatie en galenische vorm.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties, soms ernstig, met inbegrip van anafylaxie. Overgevoeligheidsreacties werden ook gezien bij patiënten die overgevoelig waren voor andere selectieve 5-HT₃-remmers.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Soms: Epilepsieaanvallen, bewegingsstoornissen (met inbegrip van extrapiramidale reacties zoals dystonische reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie)¹. Spierkrampen.

Zelden: Duizeligheid, vooral tijdens snelle intraveneuze toediening van ondansetron.

Oogaandoeningen

Zelden: Voorbijgaande gezichtsstoornissen (bv. wazig zicht) overwegend tijdens intraveneuze toediening.

Zeer zelden: Voorbijgaande blindheid vooral tijdens intraveneuze toediening².

Hartaandoeningen

Soms: Aritmieën, pijn op de borst met of zonder ST-segment-depressie, en bradycardie.

Zelden: QTc-verlenging (met inbegrip van torsade de pointes)

Zeer zelden: Ventrikeltachycardie

Niet bekend: Myocardischemie (zie rubriek 4.4)

Bloedvataandoeningen

Vaak: Warmtegevoel of warmteopwellingen.

Soms: Hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hik.

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Constipatie.

Lever- en galaandoeningen

Soms: Asymptomatische stijgingen van leverfunctietests werden gezien³.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Zeer zelden: Toxische huida rupties, met inbegrip van epidermale necrolyse

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Lokale reacties op de plaats van i.v. injectie.

¹ Geobserveerd zonder definitieve aanwijzingen van persisterende klinische sequelen.

² De meeste gemelde gevallen van blindheid verdwenen binnen 20 minuten. De meeste patiënten hadden chemotherapie gekregen, onder andere met cisplatine. Bij sommige gevallen van voorbijgaande blindheid werd gemeld dat de oorsprong corticaal was.

³ Deze bijwerkingen werden doorgaans waargenomen bij patiënten die een chemotherapie kregen met cisplatine.

Pediatrische patiënten:

Het profiel van de bijwerkingen bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

De ervaring met overdosering van ondansetron is beperkt. In de meeste gevallen waren de symptomen vergelijkbaar met wat al werd gemeld bij patiënten die de aanbevolen doses kregen (zie rubriek 4.8). Gerapporteerde symptomen zijn gezichtsstoornissen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale episode met een tijdelijk tweedegraads AV-blok. De symptomen zijn steeds volledig verdwenen.

Ondansetron verlengt het QT-interval op dosisafhankelijke wijze. In geval van overdosering wordt aanbevolen om het ecg te controleren.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor ondansetron. Bij elk vermoeden van overdosering dient men dus een symptomatische en ondersteunende behandeling te geven.

Het gebruik van ipecacuanha om een overdosering van ondansetron te behandelen wordt niet aanbevolen omdat de patiënten waarschijnlijk niet zullen reageren door de anti-emetische werking 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(5-HT₃)antagonisten.

ATC-code: A04AA01.

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een krachtige zeer selectieve 5-HT₃-receptorantagonist. Zijn exacte werkingsmechanisme bij het controleren van nausea en braken is niet bekend. Chemotherapeutische middelen en radiotherapie zouden 5-HT kunnen vrijzetten in de dunne darm en zo een braakreflex veroorzaken door activering van de afferente vezels van de nervus vagus via 5-HT₃-receptoren. Ondansetron blokkeert het in werking stellen van die reflex. Activering van afferente nervus vagus-vezels kan ook resulteren in de vrijzetting van 5-HT in de area postrema (op de bodem van het vierde ventrikel), wat braken kan uitlokken via een centraal mechanisme. Het effect van ondansetron bij de behandeling van nausea en braken veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie is dus waarschijnlijk toe te schrijven aan antagonisme van de 5-HT₃-receptoren op neuronen in zowel het perifere als het centrale zenuwstelsel. Het werkingsmechanisme in geval van postoperatieve nausea en braken is onbekend, maar er kunnen gemeenschappelijke pathways zijn met cytotoxisch geïnduceerde nausea en braken.

In een farmacopsychologische studie bij vrijwilligers had ondansetron geen sedatief effect.

Ondansetron verandert de plasmaprolactinespiegels niet.

De rol van ondansetron bij braken veroorzaakt door opiaten is niet bekend.

Verlenging van het QT-interval

Het effect van ondansetron op het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde en vergelijkende (versus moxifloxacin), gecontroleerde cross-overstudie bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. Ondansetron werd toegediend als een intraveneus infuus van 8 mg en 32 mg in 15 minuten. Met 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 het initiële QTcF 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 het initiële QTcF 5,8 (7,8) msec. In deze studie waren er geen QTcF-metingen die hoger waren dan 480 msec en nam het QTcF nooit toe met meer dan 60 msec. Er werden geen significante veranderingen van de gemeten elektrocardiografische PR- of QRS-intervallen waargenomen.

Pediatrische patiënten

CINB

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

intraveneus en ondansetron 4 mg per os) en 41 % (0,45 mg/kg intraveneus en placebo per os) van de gevallen. Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron siroop tweemaal per dag gedurende 3 dagen. Er was geen verschil in de totale incidentie of de aard van de bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

In een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (S3AB4003) bij 438 patiënten van 1 tot 17 jaar werd een volledige controle van het braken op de slechtste dag van de chemotherapie waargenomen bij:

- 73 % van de patiënten bij toediening van ondansetron intraveneus in een dosering van 5 mg/m² intraveneus samen met 2 tot 4 mg dexamethason per os
- 71 % van de patiënten bij toediening van ondansetron als siroop in een dosering van 8 mg samen met 2 tot 4 mg dexamethason per os op de dagen van de chemotherapie.

Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron siroop tweemaal per dag gedurende 2 dagen. Er was geen verschil in de totale incidentie of de aard van de bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

De werkzaamheid van ondansetron bij 75 kinderen van 6-48 maanden werd onderzocht in een open, niet-vergelijkende studie met één behandelingsgroep (S3A40320). Alle kinderen kregen drie doses van 0,15 mg ondansetron/kg intraveneus 30 minuten voor de start van de chemotherapie en 4 en 8 uur na de eerste dosis.

Bij 56 % van de patiënten werd een volledige controle van het braken verkregen.

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

PONB

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 van 1 tot 24 maanden (postconceptuele leeftijd ≥ 44 weken, gewicht ≥ 3 kg). De studie werd uitgevoerd bij patiënten die een electieve chirurgie onder algemene anesthesie moesten ondergaan en een ASA-status ≤ III hadden. Er werd één dosis ondansetron van 0,1 mg/kg toegediend binnen vijf minuten na inductie van de anesthesie. Het percentage patiënten dat minstens eenmaal moest braken 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 met 1469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (in de leeftijd van 2 tot 12 jaar) die algemene anesthesie ondergingen. De patiënten werden gerandomiseerd naar een enkele intraveneuze dosis ondansetron (0,1 mg/kg voor pediatrische patiënten die 40 kg of minder wogen, 4 mg voor pediatrische patiënten die meer dan 40 kg wogen (aantal patiënten = 735)) of placebo (aantal patiënten = 734). Het studiegeneesmiddel werd in minstens 30 seconden toegediend, onmiddellijk voor of na inductie van de anesthesie. Ondansetron was significant doeltreffender dan de placebo bij de preventie van nausea en braken. De resultaten van deze studies worden samengevat in tabel 3.

Tabel 3 Preventie en behandeling van PONV bij pediatrische patiënten – Respons op de behandeling 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, noodmedicatie of stopzetting

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De dispositie van ondansetron na orale, intramusculaire en intraveneuze toediening bij volwassenen is vergelijkbaar, met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 3 uur en een distributievolume in evenwichtstoestand van ongeveer 140 l. Intraveneuze en intramusculaire toediening van ondansetron geeft vergelijkbare systemische blootstelling.

Een intraveneus infuus van 4 mg ondansetron in 5 minuten 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.

Ondansetron is niet sterk eiwitgebonden (70-76%). Ondansetron wordt vooral uit de bloedbaan geklaard door de lever, waarbij het wordt gemetaboliseerd door meerdere enzymen. Minder dan 5 % van de geabsorbeerde dosis wordt in onveranderde vorm in de urine uitgescheiden. Afwezigheid van het enzym CYP2D6 (het debrisoquine-polymorfisme) heeft geen effect op de farmacokinetiek van ondansetron. Herhaalde toediening heeft geen effect op de farmacokinetische eigenschappen van ondansetron.

Specifieke patiëntenpopulaties

Geslacht

Er zijn verschillen in de kinetiek van ondansetron aangetoond tussen de geslachten, met een snellere en hogere absorptie en een lagere systemische klaring en een lager distributievolume bij vrouwen na orale toediening (gecorrigeerd voor het gewicht).

Pediatrische patiënten

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

Bij pediatrische patiënten van 1 tot 4 maanden (n=19) die een operatie moesten ondergaan, was de klaring gecorrigeerd voor het lichaamsgewicht ongeveer 30 % trager dan bij patiënten van 5 tot 24 maanden (n=22), maar vergelijkbaar met die bij patiënten van 3 tot 12 jaar. De halfwaardetijd bij patiënten van 1 tot 4 maanden was gemiddeld 6,7 uur tegen 2,9 uur bij patiënten van 5 tot 24 maanden en 3 tot 12 jaar. De verschillen in de farmacokinetische parameters bij patiënten van 1 tot 4 maanden kunnen ten dele worden verklaard door het hogere percentage totale lichaamsvocht bij pasgeborenen en zuigelingen en een hoger distributievolume voor wateroplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatrische patiënten van 3 tot 12 jaar die een electieve operatie 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 tegen de leeftijd van 12 jaar benaderden de waarden die bij jongvolwassenen. Na correctie van de klaring en het distributievolume voor het lichaamsgewicht waren de waarden voor die parameters vergelijkbaar voor de verschillende leeftijdsgroepen. Toepassing van een dosering op

grond van het gewicht compenseert voor leeftijdsgebonden veranderingen en normaliseert de systemische blootstelling bij pediatrie patiënten.

Er werd een populatiefarmacokinetische analyse uitgevoerd bij 74 pediatrie kankerpatiënten van 6 tot 48 maanden en bij 41 patiënten van 1 tot 24 maanden die een operatie moesten ondergaan, na intraveneuze toediening van ondansetron. Op grond van de populatiefarmacokinetische parameters bij de patiënten van 1 tot 48 maanden zou toediening van de volwassen dosering (0,15 mg/kg intraveneus om de 4 uur, 3 doses) resulteren in vergelijkbare systemische blootstelling (AUC) als bij pediatrie patiënten (van 5 tot 24 maanden) die een operatie moesten ondergaan, en pediatrie kankerpatiënten (van 3 tot 12 jaar) die vergelijkbare doses kregen, zoals wordt getoond in tabel 3. Deze blootstelling (AUC) is consistent met de relatie tussen blootstelling en werkzaamheid, die eerder werd beschreven bij pediatrie kankerpatiënten, bij wie een respons van 50 % tot 90 % werd waargenomen bij AUC-waarden oplopend van 170 tot 250 ng.uur/ml.

Tabel 3. Farmacokinetiek bij pediatrie patiënten van 1 maand tot 18 jaar oud.

Studie	Patiëntenpopulatie (intraveneuze dosis)	Leeftijd	N	AUC (ng.uur/ml)	CL (l/uur/kg)	Vd _{ss} (l.kg)	T _{1/2} (uur)
				Geometrisch gemiddelde			Gemiddeld
S3A40319 ¹	Operatie (0,1 of 0,2 mg/kg)	1 tot 4 maanden	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Operatie (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/operatie (0,15 mg/kg om de 4 uur/0,1 of 0,2 mg/kg)	1 tot 48 maanden	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Operatie (2 mg of 4 mg)	3 tot 12 jaar	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Kanker (0,15 mg/kg om de 4 uur)	4 tot 18 jaar	21	247	0,599	1,9	2,8

1. Ondansetron één enkele intraveneuze dosis: 0,1 of 0,2 mg/kg.
2. De populatie waarbij de farmacokinetiek werd onderzocht, bestond voor 64% uit kankerpatiënten en voor 36% uit chirurgische patiënten.
3. Populatieramingen; AUC gebaseerd op een dosering van 0,15 mg/kg.
4. Ondansetron één enkele intraveneuze dosis: 2 mg (3 tot 7 jaar) of 4 mg (8 tot 12 jaar)

Er werd een populatiefarmacokinetische analyse uitgevoerd bij 428 proefpersonen (kankerpatiënten, heilkundige patiënten en gezonde vrijwilligers) tussen 1 maand en 44 jaar oud na intraveneuze toediening van ondansetron. Op basis van die analyse was de systemische blootstelling (AUC) van ondansetron na orale of intraveneuze toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen, met uitzondering van zuigelingen tussen 1 en 4 maanden oud. Het distributievolume was afhankelijk van de leeftijd en was lager bij volwassenen dan bij zuigelingen en kinderen. De klaring was afhankelijk van het gewicht maar niet van de leeftijd, behalve bij zuigelingen tussen 1 en 4 maanden oud.

Het is moeilijk om uit te maken of de klaring bij de zuigelingen tussen 1 en 4 maanden ook lager was als gevolg van de leeftijd, of dat de resultaten gewoon het gevolg waren van de variabiliteit die eigen is aan het lage aantal proefpersonen in die leeftijdsgroep. Aangezien patiënten jonger dan 6 maanden oud slechts een eenmalige dosis zullen krijgen voor PONB, zal een lagere klaring waarschijnlijk klinisch niet relevant zijn.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-60 ml/min.) zijn zowel de systemische klaring als het distributievolume lager na intraveneuze toediening van ondansetron, wat resulteert in een lichte, maar klinisch insignificante stijging van de eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). Een studie bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie waarvoor regelmatige hemodialyse vereist was (bestudeerd tussen de hemodialyses) liet zien dat de farmacokinetiek van ondansetron in principe niet veranderde na intraveneuze toediening.

Ouderen

Vroege fase I-studies bij gezonde, oudere vrijwilligers hebben een lichte, leeftijdsgebonden daling van de klaring aangetoond, en een stijging van de halfwaardetijd van ondansetron. De brede interindividuele variabiliteit resulteerde echter in een aanzienlijke overlap in de farmacokinetische parameters tussen jonge (< 65 jaar) en oudere proefpersonen (≥ 65 jaar) en in de klinische onderzoeken naar CINV werden geen verschillen in de veiligheid of doeltreffendheid tussen jonge en oudere kankerpatiënten gezien die een ander doseringsadvies voor ouderen ondersteunen.

Op basis van recentere ondansetronconcentraties in het plasma en blootstellings-/responsmodellering wordt een groter effect op de QTcF voorspeld bij patiënten ≥75 jaar dan bij jonge volwassenen. Er wordt specifieke informatie gegeven over de dosering bij patiënten ouder dan 65 jaar en voor patiënten ouder dan 75 jaar bij intraveneuze toediening (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie is de systemische klaring van ondansetron aanzienlijk lager met verlengde eliminatiehalfwaardetijden (15 tot 32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid van bijna 100% als gevolg van een verminderd presysteemisch metabolisme.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

In een studie naar de embryo-foetale ontwikkeling bij ratten en konijnen kregen drachtige dieren orale dosissen van ondansetron tot respectievelijk 15 mg / kg / dag en 30 mg / kg / dag in de periode van de organogenese. Met uitzondering van een lichte daling van de toename in lichaamsgewicht van de moederdieren bij konijnen werden er geen significante effecten van ondansetron waargenomen op de moederdieren of op de ontwikkeling van de jongen. Bij dosissen van 15 mg / kg / dag bij ratten en 30 mg / kg / dag bij konijnen, bedroeg de dosis voor de moederdieren ongeveer 4,5 en 18 keer de maximale aanbevolen orale dosis bij de mens van 32 mg / dag gebaseerd op het lichaamsoppervlak. In een studie naar de toxiciteit op de pre- en postnatale ontwikkeling kregen drachtige ratten orale dosissen van ondansetron tot 15 mg / kg /

dag vanaf Dag 17 van de dracht tot Dag 21 na de worp. Met uitzondering van een lichte daling van de toename van het gewicht van de moederdieren en een klein gewichtsverlies van de jongen na de geboorte, waren er geen effecten op de drachtige ratten of de pre- en postnatale ontwikkeling van hun jongen, met inbegrip van het reproductievermogen van de gedekte F1-generatie. Er werd ook gewichtsverlies waargenomen bij de laagste dosis van 1 mg / kg / dag. Bij een dosis van 15 mg / kg / dag bij ratten was de dosis voor de moederdieren ongeveer 4,5 keer de maximaal aanbevolen orale dosis bij de mens van 32 mg / dag gebaseerd op het lichaamsoppervlak.

Ondansetron en zijn metabolieten hopen zich op in de melk van ratten. De melk/plasmaverhouding bedroeg 5,2.

Een studie op gekloonde humane cardiale ionenkanalen heeft aangetoond dat ondansetron een invloed kan hebben op de repolarisatie van het hart via blokkade van HERG-kaliumkanalen. De klinische relevantie daarvan is niet duidelijk. Dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval is waargenomen in een uitgebreide QT-studie bij vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na openen moet alle resterende oplossing worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.
Na verdunning moet de oplossing voor infusie meteen worden toegediend en mag ze niet worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurige glazen ampul van type-1-glas met 2 ml of 4 ml oplossing.
Verpakkingsgrootten: 1, 2, 5 en 10 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Enkel voor eenmalig gebruik. Niet-gebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

De oplossing moet voor gebruik (ook na verdunning) visueel worden geïnspecteerd. Men mag enkel heldere oplossingen gebruiken die nagenoeg geen partikels bevatten.

Mag worden verdund met de volgende infuusoplossingen: 0,9% natriumchloride, 5% glucose, 10% mannitol, 0,3% kaliumchloride + 0,9% natriumchloride, 0,3% kaliumchloride + 5% glucose en Ringeroplossing voor infuus.

De verpakking en eventueel ongebruikt geneesmiddel moeten worden teruggebracht naar de apotheek of naar een plaatselijke verzamelplaats volgens de geldende regels.

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

Terhulpsesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Ondansetron 2 mg/ml oplossing voor injectie: BE282694 (ampul van 2 ml)
Ondansetron 2 mg/ml oplossing voor injectie: BE282712 (ampul van 4 ml)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02/05/2006
Datum van laatste hernieuwing: 04/10/2010

10. DATUM VAN DE LAATSTE HERZIENING VAN DE TEKST

Deze tekst is voor het laatst goedgekeurd in /202.