

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Viatris 4 mg filmomhulde tabletten

Ondansetron Viatris 8 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloridedihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 84,50 mg lactosemonohydraat.

Elke filmomhulde tablet bevat 8 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloridedihydraat).

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 169,00 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Elke 4 mg filmomhulde tablet is lichtgeel, rond, biconvex en is aan één kant bedrukt met "41".

Elke 8 mg filmomhulde tablet is lichtgeel, rond, biconvex en is aan één kant bedrukt met "42".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Ondansetron is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van nausea en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie en voor de preventie van postoperatieve nausea en braken (PONB).

Pediatrische patiënten

Ondansetron is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van door chemotherapie veroorzaakte nausea en braken (CVNB) bij kinderen ≥ 6 maanden.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Nausea en braken als gevolg van chemo- en radiotherapie (CVNB en RVNB)

Volwassenen

Het emetogeen potentieel van kankertherapie verschilt naargelang de doseringen en de combinaties van de gebruikte chemotherapie- en radiotherapieschema's. De dosis moet worden bepaald op basis van de ernst van het emetogeen potentieel.

Emetogene chemotherapie en radiotherapie

Voor patiënten die emetogene chemotherapie of radiotherapie krijgen, kan ondansetron oraal, intraveneus (i.v.), intramusculair (i.m.) of rectaal worden toegediend. Voor orale toediening: 8 mg 1-2 uur voor de behandeling, gevolgd door 8 mg 12 uur later.

Als bescherming tegen late of langdurige emesis na de eerste 24 uur, moet een orale of rectale behandeling met ondansetron gedurende maximaal 5 dagen worden voortgezet na een behandelingscyclus. De aanbevolen orale dosis is 8 mg tweemaal per dag.

Sterk emetogene chemotherapie

Bij patiënten die hoog emetogene chemotherapie krijgen, bv. een hoge dosis cisplatine, kan ondansetron oraal, intraveneus, intramusculair of rectaal worden toegediend. Een enkele dosis van maximaal 24 mg ondansetron kan oraal worden ingenomen samen met 12 mg dexamethasonnatriumfosfaat, 1 of 2 uur voor het starten van de chemotherapie.

Als bescherming tegen late of langdurige emesis na de eerste 24 uur, moet een orale of rectale behandeling met ondansetron gedurende maximaal 5 dagen worden voortgezet na een behandelingscyclus.

De aanbevolen dosis voor orale toediening is 8 mg tweemaal per dag.

Pediatrische patiënten

Door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken (CVNB) bij kinderen $\geq$ 6 maanden en adolescenten

Om door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken (CVNB) te verminderen, moet de dosering worden berekend op basis van de lichaamsoppervlakte (LO) of het gewicht (zie verder). In klinische studies bij kinderen werd ondansetron intraveneus, verdund in 25-50 ml zoutoplossing of een andere compatibele vloeistof, toegediend gedurende minstens 15 minuten. Wanneer de dosis op basis van het lichaamsgewicht wordt berekend, zijn de toegediende dagdoses hoger dan wanneer de dosis op basis van de lichaamsoppervlakte wordt berekend (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische studies over het gebruik van ondansetron bij de preventie van later optredende of langer aanhoudende door chemotherapie veroorzaakte nausea en braken of bij door radiotherapie veroorzaakte nausea en braken bij kinderen.

Dosering volgens de LO:

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

Orale toediening kan 12 uur later starten en kan tot 5 dagen worden voortgezet (tabel 1).

De totale dagdosering mag niet hoger zijn dan de dosering van 32 mg, die bij volwassenen wordt gegeven.

Tabel 1: op de LO gebaseerde dosering bij chemotherapie - kinderen $\geq$ 6 maanden en adolescenten

LO	Dag 1 ^(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.

$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg siroop of tablet na 12 uur.	4 mg siroop of tablet om de 12 uur.
$\square 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. 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 hoger zijn dan 8 mg.

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

Dosering volgens het lichaamsgewicht:

Een op het gewicht gebaseerde dosering resulteert in hogere totale dagdoses dan een dosering die gebaseerd is op de LO (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Ondansetron moet onmiddellijk voor de start van de chemotherapie worden toegediend in 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 met een interval van 4 uur. De totale dagdosis (in twee giften) mag niet hoger zijn dan de dosis van 32 mg die bij volwassenen wordt gegeven.

Orale toediening kan twaalf uur later starten en kan tot 5 dagen worden voortgezet (tabel 2).

Tabel 2: op het gewicht gebaseerde dosering bij chemotherapie - kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten

Lichaamsgewicht	Dag 1 ^(a, b)	Dag 2 - 6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. om de 4 uur	2 mg siroop om de 12 uur
$> 10 \text{ kg}$	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 dagdosis mag niet hoger zijn dan de dosis van 32 mg, die bij volwassenen wordt gegeven.

Ouderen

Ondansetron wordt goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar en er is geen aanpassing van de dosis, de toedieningsfrequentie of de wijze van toediening noodzakelijk.

Zie ook de rubriek "Speciale populaties".

Postoperatieve nausea en braken (PONB)

Volwassenen

Preventie van PONB

Voor de preventie van PONB kan ondansetron oraal of via een intraveneuze injectie worden toegediend.

Voor orale toediening:

- 16 mg een uur voor de anesthesie.

Behandeling van vastgestelde PONB

Voor de behandeling van vastgestelde PONB is intraveneuze toediening aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Postoperatieve nausea en braken bij kinderen $\geq$ 1 maand en adolescenten

Orale vorm:

Er zijn geen studies uitgevoerd over het gebruik van oraal toegediend ondansetron bij de preventie of de behandeling van postoperatieve nausea en braken; voor dat doel wordt een trage i.v. injectie aanbevolen (over minstens 30 seconden).

Injectie:

Voor de preventie van PONB bij pediatrische patiënten die een operatie moeten ondergaan onder algemene anesthesie, kan één enkele dosis ondansetron worden toegediend als een trage intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) in een dosering van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg voor, bij of na inductie van de anesthesie.

Voor de behandeling van PONB na heekunde bij pediatrische patiënten die een operatie moeten ondergaan onder algemene anesthesie, kan één enkele dosis van Ondansetron Viatris worden toegediend als een trage intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) in een dosering van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Ondansetron Viatris bij de behandeling van nausea en braken na een operatie bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Ouderen

De ervaring met het gebruik van ondansetron voor de preventie en behandeling van postoperatieve nausea en braken (PONB) bij ouderen is beperkt. Ondansetron wordt echter goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar die chemotherapie krijgen.

Zie ook de rubriek "Speciale populaties".

Speciale populaties

Nierinsufficiëntie

De dagelijkse dosis of toedieningsfrequentie of wijze van toediening hoeft niet te worden aangepast.

Leverinsufficiëntie

De klaring van ondansetron is significant verminderd en de plasmahalfwaardetijd is significant verlengd bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie. In geval van dergelijke patiënten mag een totale dagdosering van 8 mg niet worden overschreden.

Patiënten met een traag metabolisme van sparteïne/debrisoquine

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is niet gewijzigd bij mensen die als trage metaboliseerders van sparteïne en debrisoquine worden beschouwd. Bijgevolg zal bij deze patiënten na herhaalde toediening de mate van blootstelling aan het geneesmiddel niet verschillen van die van de algemene bevolking. De dagelijkse dosis of toedieningsfrequentie hoeft niet te worden aangepast.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Slik de tabletten in hun geheel in met een glas water.

4.3 Contra-indicaties

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

Overgevoeligheid voor andere selectieve 5-HT₃-receptorantagonisten (bijv. granisetron, dolasetron).

Gelijktijdig gebruik met apomorfine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er werden overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die overgevoelig hebben gereageerd op andere selectieve 5-HT₃ receptorantagonisten. Respiratoire problemen moeten symptomatisch worden behandeld en artsen moeten er bijzondere aandacht aan besteden omdat dat de eerste tekenen kunnen zijn van overgevoeligheidsreacties.

QT-verlenging

Ondansetron verlengt het QT-interval op dosisafhankelijke wijze (zie rubriek 5.1). Bovendien werden in de postmarketingbewaking gevallen van torsade de pointes gerapporteerd bij patiënten die ondansetron gebruikten. Vermijd ondansetron bij patiënten met een aangeboren lang-QT-syndroom. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ondansetron bij patiënten die een verlengd QTc-interval vertonen of zouden kunnen ontwikkelen, zoals patiënten met elektrolytenstoornissen, congestief hartfalen, bradyaritmie, hartritmestoeënissen, hartgeleidingsstoornissen, of patiënten die worden behandeld met antiaritmica, bètablokkers of andere geneesmiddelen die kunnen leiden tot een verlenging van het QT-interval of elektrolytenstoornissen. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer Ondansetron Viatris wordt toegediend aan hartpatiënten die gelijktijdig geanestheseerd worden.

Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten worden gecorrigeerd voor toediening van ondansetron.

Er zijn gevallen van myocardiëemie 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 myocardiëemie worden gewezen.

In postmarketingrapporten zijn gevallen gemeld van patiënten met een serotoninesyndroom (met verstoring van de geestelijke toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotoninerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-en-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Als een gelijktijdige behandeling met ondansetron en andere serotoninerge geneesmiddelen klinisch wenselijk is, wordt aangeraden de patiënt goed te observeren.

Aangezien bekend is dat ondansetron de transitie door de dikke darm verhoogt, moeten patiënten met tekens van subacute darmobstructie worden opgevolgd na toediening.

Ondansetron is niet geïndiceerd voor de profylaxe en behandeling van postoperatieve nausea en braken bij kinderen na een intra-abdominale operatie.

Bij patiënten met een ingreep aan de tonsillen kan preventie van nausea en braken met ondansetron een occulte bloeding maskeren. Daarom moeten zulke patiënten na de toediening van ondansetron zorgvuldig worden gevolgd.

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

Ondansetron filmomhulde tabletten mag niet worden gebruikt bij kinderen met een totale lichaamsoppervlakte kleiner dan 0,6 m².

Pediatrische patiënten

Bij kinderen die ondansetron krijgen samen met hepatotoxische cytostatica, moet de leverfunctie van dichtbij worden gevolgd.

Door chemotherapie veroorzaakte nausea en braken (CVNB):

Bij het berekenen van de dosering in mg/kg en toediening van drie doses met een interval van 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 doeltreffendheid van die twee verschillende toedieningsschema's werd niet vergeleken in klinische studies. Maar bij vergelijking van verschillende studies blijken beide schema's even doeltreffend te zijn (zie rubriek 5.1).

Lactose

Ondansetron Viatris bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen bewijzen dat ondansetron het metabolisme van andere geneesmiddelen die er vaak samen mee worden toegediend, induceert of remt. In specifieke studies werd aangetoond dat er geen interacties zijn als ondansetron wordt toegediend met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lidocaïne, thiopental of propofol.

Ondansetron wordt door meerdere cytochroom P450-leverenzymen gemetaboliseerd: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Door de grote verscheidenheid aan metabole enzymen die ondansetron kunnen metaboliseren, wordt de remming of verminderde activiteit van een enzym (bv. een genetische deficiëntie van CYP2D6) normaal gecompenseerd door andere enzymen en zouden de totale ondansetronklaring of de dosisvereisten weinig of niet significant mogen veranderen.

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 of ketoconazol), antiaritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol of timolol) kunnen het risico op ritmestoornissen verhogen (zie rubriek 4.4).

Serotoninerge geneesmiddelen (bv. SSRI's en SNRI's)

In postmarketingrapporten zijn gevallen gemeld van patiënten met een serotoninesyndroom (met gestoorde geestelijke toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotoninerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

Apomorfine

Op basis van rapporten van ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies als ondansetron samen met apomorfine hydrochloride werd toegediend, is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine

Bij patiënten die met krachtige CYP3A4-inductoren (zoals fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) worden behandeld, was de orale klaring van ondansetron verhoogd en waren de ondansetronconcentraties in het bloed afgenomen.

Tramadol

Gegevens uit kleine studies wijzen erop dat ondansetron het pijnstillende 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

Tests hebben aangetoond dat ondansetron in de melk van zogende dieren overgaat (zie rubriek 5.3). Daarom wordt het aanbevolen dat moeders die worden behandeld met ondansetron hun baby's geen borstvoeding geven.

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

Bij psychomotorisch onderzoek verstoort ondansetron de prestaties niet en veroorzaakt het geen sedatie. Op basis van de farmacologie van ondansetron zijn geen schadelijke effecten op dergelijke activiteiten te verwachten.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden hierna opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: ($\geq 1/10$)
Vaak: ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)
Soms: ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)
Zelden: ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)
Zeer zelden: ($< 1/10.000$)
Niet bekend: (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden doorgaans vastgesteld op basis van gegevens van klinische studies. Er werd rekening gehouden met de incidentie in de placebogroep. Zeldzame en zeer zeldzame bijwerkingen werden doorgaans vastgesteld op basis van spontane meldingen na het in de handel brengen.

De volgende frequenties worden geschat bij de standaard aanbevolen dosissen ondansetron naargelang van de indicatie en formule.

Bijwerkingen volgens systeem/orgaanklasse en frequentie	
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Onmiddellijke overgevoelighedsreacties, soms ernstig, waaronder

	anafylaxie.
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn.
Soms:	Convulsies, bewegingsstoornissen (waaronder extrapiramidale reacties zoals dystonische reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie). ¹
Zelden:	Duizeligheid tijdens snelle IV toediening.
Oogaandoeningen	
Zelden:	Voorbijgaande gezichtsstoornissen (bv. wazig zicht), vooral bij IV toediening.
Zeer zelden:	Voorbijgaande blindheid overwegend tijdens intraveneuze toediening ² .
Hartaandoeningen	
Soms:	Ritmestoornissen, pijn in de borstkas met of zonder ST-segmentdaling, bradycardie.
Zelden:	QTc-verlenging (met inbegrip van torsade de pointes)
Zeer zelden	Ventrikeltachycardie
Frequentie onbekend	Myocardischemie (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Warmtegevoel of rood worden.
Soms:	Hypotensie.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms:	Hik.
Maag-darmstelselaandoeningen	
Vaak:	Constipatie
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Asymptomatische stijging van de leverfunctietests. ³
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer zelden	Toxische huidrupties, met inbegrip van epidermale necrolyse
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms:	Spierkrampen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak:	Lokale reacties op de plaats van IV injectie.

¹. Waargenomen zonder definitieve aanwijzingen van persisterende klinische sequelen.

². De meeste gerapporteerde gevallen van blindheid genazen binnen 20 minuten. De meeste patiënten hadden cytostatica gekregen waaronder cisplatine. Sommige van de gerapporteerde gevallen van voorbijgaande blindheid waren van corticale oorsprong.

³. Die bijwerkingen werden vaak waargenomen bij patiënten die chemotherapie met cisplatine kregen.

Pediatrische patiënten

Het profiel van 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 voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Er is beperkte ervaring met overdosering van ondansetron. In de meeste gevallen waren de symptomen vergelijkbaar met wat al was gerapporteerd bij patiënten die de aanbevolen doseringen kregen (zie rubriek 4.8). Gerapporteerde uitingen zijn gezichtsstoornissen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale episode met voorbijgaand tweedegraads AV-blok.

Ondansetron verlengt het QT-interval in verhouding tot de dosering. In geval van overdosering, wordt ECG-monitoring aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Er zijn pediatrische gevallen overeenkomend met serotoninesyndroom gemeld na onbedoelde orale overdoseringen van ondansetron (geschatte inname hoger dan 4 mg/kg) bij zuigelingen en kinderen tussen 12 maanden en 2 jaar oud.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor ondansetron. Daarom moet in alle gevallen van een vermoedelijke overdosis een geschikte symptomatische en ondersteunende behandeling worden gegeven.

Verdere behandeling moet worden voortgezet op geleide van de klinische toestand of op basis van de aanbevelingen van het nationale antigifcentrum.

Het gebruik van ipecacuanha om een overdosering van ondansetron te behandelen wordt niet aanbevolen omdat de patiënten waarschijnlijk niet zullen reageren als gevolg van de anti-emetische werking van ondansetron zelf.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en anti-nausea, serotonine (5-HT₃)-antagonisten, ATC-code: A04AA01

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve 5-HT₃-receptorantagonist. Zijn precieze anti-emetische en nusearemmende werkingsmechanisme is niet bekend.

Chemotherapeutische middelen en radiotherapie kunnen de 5-HT-secretie in de dunne darm veroorzaken, wat een braakreflex in gang zet door de activering van de vagale afferente banen via 5-HT₃-receptoren. Ondansetron blokkeert de activering van die reflex. Activering van de vagale afferente banen kan ook de 5-HT-secretie in de area postrema, op de bodem van de vierde ventrikel, veroorzaken en dat kan ook emesis bevorderen via een centraal mechanisme. Bijgevolg is het effect van ondansetron in de behandeling van nausea en braken door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie, waarschijnlijk te wijten aan het antagonisme van de 5-HT₃-receptoren op de neuronen, zowel in het perifere als centrale zenuwstelsel. De werkingsmechanismen bij postoperatieve nausea en braken zijn niet bekend, maar er kunnen gemeenschappelijke pathways zijn met cytotoxisch geïnduceerde nausea en braken.

Farmacodynamische effecten

In een farmacopsychologische studie bij vrijwilligers werd geen sedatief effect van ondansetron aangetoond.

Ondansetron verandert de plasmaprolactineconcentraties niet.

De rol van ondansetron in opiaatgeïnduceerde emesis is nog niet vastgesteld.

QT-verlenging

Het effect van ondansetron op het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo- en positief (moxifloxacin) gecontroleerde crossoverstudie met 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. Ondansetron werd intraveneus toegediend gedurende 15 minuten in doses van 8 mg en 32 mg. In het geval van de hoogste onderzochte dosis van 32 mg bedroeg het maximale gemiddelde verschil (bovenste limiet van 90% BI) in QTcF ten opzichte van de placebo, na correctie voor de beginwaarde, 19,6 (21,5) msec. In het geval van de lagere onderzochte dosis van 8 mg bedroeg het maximale gemiddelde verschil (bovenste limiet van 90% BI) in QTcF ten opzichte van de placebo, na correctie voor de beginwaarde, 5,8 (7,8) msec. In deze studie werden geen QTcF-waarden hoger dan 480 msec en geen QTcF-verlenging van meer dan 60 msec waargenomen. Er waren geen significante veranderingen in de elektrocardiografische PR- of QRS-intervallen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Pediatrische patiënten

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

Door chemotherapie veroorzaakte nausea en braken (CVNB)

De doeltreffendheid van ondansetron bij het onder controle houden van braken en nausea bij 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 + ondansetron 4 mg per os na 8-12 uur of ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus + placebo per os na 8-12 uur. Na chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron siroop tweemaal per dag gedurende 3 dagen. Volledige controle van het braken op de slechtste dag van chemotherapie was 49% (5 mg/m² intraveneus + 4 mg ondansetron per os) en 41 % (0,45 mg/kg intraveneus + placebo per os). Na chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron siroop tweemaal per dag gedurende 3 dagen. Er was geen verschil tussen de twee groepen in de totale incidentie of de aard van de bijwerkingen.

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

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

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

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

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

Preventie van postoperatieve nausea en braken (PONB)

De doeltreffendheid 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 (leeftijd sinds conceptie ≥ 44 weken, gewicht ≥ 3 kg). De studie werd uitgevoerd bij kinderen met een ASA-toestand ≤ III die een electieve chirurgie onder algemene anesthesie moesten ondergaan. Eén enkele dosis ondansetron 0,1 mg/kg werd 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 een algemene anesthesie moesten ondergaan. De patiënten werden gerandomiseerd tot één enkele intraveneuze dosis ondansetron (0,1 mg/kg bij kinderen van 40 kg of minder, 4 mg bij kinderen van meer dan 40 kg; aantal patiënten = 735) of een placebo (aantal patiënten = 734). De studiemedicatie werd toegediend in minstens 30 seconden net voor of na inductie van de anesthesie. Ondansetron was significant doeltreffender dan de 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 pediatrische 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 toediening.

Absorptie

Na orale toediening wordt ondansetron passief en volledig geabsorbeerd uit de gastro-intestinale tractus en ondergaat het een first-pass metabolisme. Ongeveer 1,5 uur na een dosis van 8 mg worden piekplasmaconcentraties van ongeveer 30 ng/ml bereikt. Bij dosissen hoger dan 8 mg is er een grotere dan proportionele toename in systemische blootstelling aan ondansetron; dit kan erop wijzen dat het first-pass metabolisme afneemt bij hogere orale dosissen.

Na inname van een tablet van 8 mg bedraagt de gemiddelde biologische beschikbaarheid bij gezonde mannelijke proefpersonen ongeveer 55-60%.

De biologische beschikbaarheid na orale toediening stijgt licht bij aanwezigheid van voedsel, maar wordt niet beïnvloed door antacida.

Distributie

De eiwitbinding van ondansetron is 70-76%.

De dispositie van ondansetron na een orale, intramusculaire (i.m.) en intraveneuze (i.v.) dosis is vergelijkbaar.

Er werd geen direct verband tussen de plasmaconcentratie en het anti-emetisch effect vastgesteld.

De klaring van ondansetron uit de systemische circulatie gebeurt hoofdzakelijk door metabolisatie in de lever via verschillende enzymatische pathways. 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 onveranderd uitgescheiden in de urine.

De dispositie van ondansetron na een orale, intramusculaire (i.m.) en intraveneuze (i.v.) dosis is vergelijkbaar en de terminale eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 3 uur.

Speciale patiëntenpopulaties

Geslacht

Er werden geslachtsverschillen aangetoond in de dispositie van ondansetron. Bij vrouwen is de absorptie na een orale dosis sneller en hoger en zijn de systemische klaring en het distributievolume (gecorrigeerd voor het gewicht) lager.

Kinderen en adolescenten (van 1 maand tot 17 jaar)

Bij kinderen van 1 tot 4 maanden ($n = 19$) die een operatie moesten ondergaan, was de voor het lichaamsgewicht genormaliseerde klaring 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 in de patiëntenpopulatie 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 oud. De verschillen in de farmacokinetische parameters bij de patiënten van 1 tot 4 maanden kunnen ten dele worden uitgelegd door een hoger percentage totaal lichaamswater 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 onder algemene anesthesie moesten ondergaan, waren de absolute waarden van zowel de klaring als 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 van jongvolwassenen. Bij correctie van de klaring en het distributievolume voor het lichaamsgewicht waren de waarden voor deze parameters vergelijkbaar in de verschillende leeftijdsgroepen. Gebruik van een op het gewicht gebaseerde dosering compenseert voor de leeftijdsgebonden veranderingen en is doeltreffend bij het normaliseren van de systemische blootstelling bij pediatrische patiënten.

Er werd een farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd bij 428 patiënten (kankerpatiënten, chirurgische patiënten en gezonde patiënten) van 1 maand tot 44 jaar na intraveneuze toediening van ondansetron. Volgens die analyse was de systemische blootstelling (AUC) aan ondansetron na orale of IV toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen met uitzondering van zuigelingen van 1 tot 4 maanden. Het volume 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 te besluiten of er een additionele leeftijdsgebonden verlaging van de klaring was bij zuigelingen van 1 tot 4 maanden of gewoonweg inherente variabiliteit gezien het lage aantal patiënten dat werd onderzocht in die leeftijdsgroep. Aangezien patiënten jonger dan 6 maanden maar één enkele dosis zullen krijgen bij PONB, zal een lagere klaring allicht niet klinisch relevant zijn.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-60 ml/min) zijn de systemische klaring en het distributievolume verminderd na IV toediening van ondansetron, wat resulteert in een lichte, maar klinisch onbeduidende stijging van de eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). In een studie bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie die regelmatige hemodialyse nodig hadden (onderzocht tussen de dialyses), werd aangetoond dat de farmacokinetiek van ondansetron essentieel niet verandert na IV toediening.

Ouderen

In vroege fase I-studies met gezonde bejaarde vrijwilligers was de klaring van ondansetron licht verminderd en de halfwaardetijd licht verhoogd, binnen de context van de leeftijd. Grote variabiliteit tussen de proefpersonen resulteerde echter in een aanzienlijke overlap in de farmacokinetische parameters voor jongere (<65 jaar) en oudere patiënten (≥65 jaar), en er waren geen algemene verschillen tussen de parameters voor veiligheid of doeltreffendheid bij jongere en oudere kankerpatiënten die opgenomen waren in de klinische studies naar CVNB die specifieke aanbevelingen voor de toediening bij ouderen zouden kunnen rechtvaardigen.

Op basis van een recenter model voor de plasmaconcentratie en de blootstelling-respons van ondansetron werd een groter effect op de QTcF voorzien bij patiënten van 75 jaar of ouder dan bij jonge volwassenen. Voor intraveneuze toediening bij patiënten ouder dan 65 jaar en patiënten ouder dan 75 jaar wordt specifieke informatie over de toediening verstrekt.

Leverinsufficiëntie

Na orale, intraveneuze of intramusculaire toediening aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, is de systemische klaring van ondansetron duidelijk lager, met een verlengde eliminatiehalfwaardetijd (15-32 u) en een orale biologische beschikbaarheid die 100% benadert, door een vermindering van het presysteemisch metabolisme. De farmacokinetiek van ondansetron na toediening als suppositorium werd niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

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.

Ondansetron en zijn metabolieten stapelen zich op in de melk van ratten. De melk-plasmaverhouding was 5,2.

In een studie van gekloonde humane cardiale ionenkanalen werd aangetoond dat ondansetron in klinisch relevante concentraties het potentieel heeft om de repolarisatie van het hart via blokkering van de hERG-kaliumkanalen aan te tasten. In geanestheerde katten werd de verlenging van het QT-interval waargenomen *in vivo* na intraveneuze toediening, bij doses die hoger waren dan 100-maal de farmacologisch werkzame doses. Een soortgelijk effect werd niet waargenomen bij cynomolgusapen. Klinische rapporten bevatten gevallen van voorbijgaande veranderingen op het ecg (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Lactosemonohydraat
Cellulose, microkristallijne
Maïszetmeel, gepregelatiniseerd
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Hydroxypropylcellulose
Macrogol
Sorbitanoleaat
Sorbinezuur
Vanilline
Chinolinegeel (E104)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (PVC/AL)

Verpakkingsgrootten:

4 mg: 3, 6, 9, 10, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 200, 300 en 500 filmomhulde tabletten.

8 mg: 3, 6, 9, 10, 14, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 100, 200, 300 en 500 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Viatrix GX, Terhulpsessesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart

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

4 mg: BE282703

8 mg: BE282721

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: 20/10/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 06/2023

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2023