


<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 1 van 15

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Aurobindo 4 mg, filmomhulde tabletten  
Ondansetron Aurobindo 8 mg, filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Ondansetron Aurobindo 4 mg, filmomhulde tabletten:*

Elke filmomhulde tablet bevat 4 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloridedihydraat).  
Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 19,137 mg lactose.

*Ondansetron Aurobindo 8 mg, filmomhulde tabletten:*

Elke filmomhulde tablet bevat 8 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloridedihydraat).  
Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 38,274 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

*Ondansetron Aurobindo 4 mg, filmomhulde tabletten:*

Witte tot gebroken witte, ovale, filmomhulde tabletten met 'E' aan de ene kant en '01' aan de andere kant.

*Ondansetron Aurobindo 8 mg, filmomhulde tabletten:*

Gele, ovale, filmomhulde tabletten met 'E' aan de ene kant en '02' aan de andere kant.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Volwassenen

Ondansetron is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie en voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV = Postoperatieve misselijkheid en braken).

#### Pediatrische populatie


Behandeling van misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie bij kinderen  $\geq 6$  maanden.  
Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen  $\geq 1$  maand.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met oraal toegediende ondansetron naar de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen  $\geq 1$  maand. Voor deze reden wordt i.v. injectie aanbevolen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Oraal gebruik.

Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301      Pag. 2 van 15

***Misselijkheid en braken, veroorzaakt door chemotherapie en radiotherapie:***

Volwassenen:

Het emetogene effect van kankerbehandeling is afhankelijk van de dosering en de toegepaste combinaties van chemotherapeutica en radiotherapie. De dosering en wijze van toediening van ondansetron kunnen flexibel gehanteerd worden; de dosering bedraagt tussen 8 en 32 mg per dag en de keuze voor de toedieningsweg wordt op de hieronder aangegeven manier bepaald. De selectie van de dosis-regime dient te worden bepaald door de ernst van de emetogene uitdaging.

Emetogene chemotherapie en radiotherapie:

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

Bij de meeste patiënten die emetogene chemotherapie of radiotherapie ondergaan, kan ondansetron worden toegediend via een langzame intraveneuze of intramusculaire injectie direct voor de behandeling, gevolgd door 8 mg oraal om de 12 uur.

Voor orale toediening: 1 tot 2 uur voor de behandeling 8 mg, gevolgd door 8 mg na 12 uur.

Om vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur te voorkomen, moet de behandeling met ondansetron worden voortgezet door middel van orale of rectale toediening tot maximaal 5 dagen na een chemotherapeutische of radiotherapeutische behandeling. De aanbevolen dosering voor orale toediening bedraagt tweemaal daags 8 mg.

Sterk emetogene chemotherapie

Bij sterk emetogene chemotherapie, bijvoorbeeld met hoge doses cisplatine, kan ondansetron intraveneus worden toegediend.

Voor sterk emetogene chemotherapie kan een enkele dosis van maximaal 24 mg ondansetron samen met 12 mg oraal dexamethason-natriumfosfaat ingenomen worden, 1 tot 2 uur vóór de chemotherapie.

Om vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur te voorkomen, moet de behandeling met ondansetron oraal worden voortgezet tot maximaal 5 dagen na de chemotherapeutische behandeling. De aanbevolen dosering voor orale toediening bedraagt tweemaal daags 8 mg.

Pediatrische populatie:

Misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie bij kinderen  $\geq 6$  maanden en adolescenten  
 De dosis voor misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie kan berekend worden op basis van de lichaamsoppervlakte of het gewicht- zie hieronder. De berekening op basis van het gewicht levert hogere totale dagdoses op dan de dosering op basis van het lichaamsoppervlak – zie rubrieken 4.4 en 5.1.


Er zijn geen gegevens van gecontroleerd klinisch onderzoek over het gebruik van ondansetron voor de preventie van vertraagde of langdurige misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie. Er zijn geen gegevens van gecontroleerd klinisch onderzoek over het gebruik van ondansetron tegen misselijkheid en braken bij kinderen als gevolg van radiotherapie.

Dosering naar lichaamsoppervlakte:

Ondansetron moet onmiddellijk vóór chemotherapie toegediend worden als eenmalige intraveneuze dosis van 5 mg/m<sup>2</sup>. De enkele intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

De orale toediening kan twaalf uur later beginnen en nog 5 dagen volgehouden worden. Zie tabel 1 hieronder.

De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 3 van 15

Tabel 1: Op BSA gebaseerde dosering voor chemotherapie - kinderen  $\geq 6$  maanden en adolescenten

Lichaamsoppervlakte	Dag1 <sup>a,b</sup>	Dagen 2-6 <sup>b</sup>
< 0,6m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2mg siroop of tablet na 12 uur	2 mg siroop of tablet elke 12 uur
> 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 4mg siroop of tablet na 12 uur	4 mg siroop of tablet elke 12 uur
$\geq 1,2$ m <sup>2</sup>	5 mg / m <sup>2</sup> of 8 mg IV plus 8 mg siroop of tablet na 12 uur	8 mg siroop of tablet elke 12 uur

<sup>a</sup> De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

<sup>b</sup> De totale dosis mag niet hoger zijn dan de dosis van 32 mg voor volwassenen

#### Dosering naar lichaamsgewicht

De berekening op basis van het gewicht levert hogere totale dagdoses op dan de dosering op basis van het lichaamsoppervlak – zie rubrieken 4.4 en 5.1.

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

Twee volgende intraveneuze doseringen kunnen met 4 uur interval gegeven worden. De totale dagdosering mag de volwassenen dosering van 32mg niet overschrijden.

De orale toediening kan 12 uur later beginnen en nog 5 dagen volgehouden worden. Zie tabel 2 hieronder.

Tabel 2: Op gewicht gebaseerde dosering bij chemotherapie - kinderen  $\geq 6$  maanden en adolescenten

Gewicht	Dag1 <sup>a,b</sup>	Dagen 2-6 <sup>b</sup>
$\leq 10$ kg	Tot 3 doses 0,15mg/kg elke 4-uur.	2 mg siroop of tablet om de 12uur
> 10kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg elke 4 uur	4 mg siroop of tablet om de 12uur

<sup>a</sup> De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

<sup>b</sup> De totale dosis mag niet hoger zijn dan de dosis van 32 mg voor volwassenen

#### Ouderen

Ondansetron wordt goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar. Aanpassing van dosering, toedieningsfrequentie of wijze van toediening is niet noodzakelijk.

Zie ook “Speciale populaties”.

#### ***Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV):***


##### Volwassenen:

Voor de preventie van PONV kan ondansetron oraal of per intraveneuze of intramusculaire injectie worden toegediend.

Voor orale toediening:

Een uur voor de anesthesie 16 mg.

Of een uur voor de anesthesie 8 mg, gevolgd door twee doses van 8 mg met tijdsintervallen van 8 uur.

Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten	 <b>AUROBINDO</b>
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2301      Pag. 4 van 15

### Behandeling van manifeste PONV

***Voor de behandeling van manifeste PONV wordt intraveneuze of intramusculaire toediening aanbevolen.***

#### Pediatrische populatie

Postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen  $\geq 1$  maand en Adolescenten:

#### *Orale formuleringen:*

Er is geen onderzoek verricht naar het gebruik van oraal toegediend ondansetron voor de preventie of behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken; een langzame intraveneuze injectie (tenminste 30 seconden) is aanbevolen voor dit doel.

#### *Injectie:*

Voor preventie van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen die een operatie ondergaan onder algehele anesthesie, kan ondansetron zowel vóór, tijdens als na de inductie van de anesthesie of na de operatie worden toegediend als een langzame, intraveneuze injectie (ten minste 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot maximaal 4 mg.

Voor behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen die een operatie ondergaan onder algehele anesthesie, kan ondansetron zowel vóór, tijdens als na de inductie van de anesthesie of na de operatie worden toegediend als een langzame, intraveneuze injectie (ten minste 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot maximaal 4 mg.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ondansetron voor de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen jonger dan 2 jaar.

#### Ouderen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van ondansetron ter preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) bij ouderen. Ondansetron wordt echter goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar die chemotherapie ondergaan. Zie ook "Speciale populaties".

#### ***Speciale populaties:***

##### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is aanpassing van de dagelijkse dosering, toedieningsfrequentie of toedieningsweg niet vereist.

##### *Patiënten met leverinsufficiëntie*


Bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie is de klaring van ondansetron significant verlaagd en de plasmahalfwaardetijd significant verlengd. Bij deze patiënten mag een totale dagelijkse dosis van 8 mg niet overschreden worden.

##### *Patiënten met een slecht metabolisme van sparteïne/debrisoquine*

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is onveranderd bij patiënten geclassificeerd als slechte metabolisateurs van sparteïne en debrisoquine. Als gevolg levert herhaalde toediening bij deze patiënten geen andere blootstelling aan geneesmiddelconcentraties op dan bij de algemene populatie. De dagelijkse dosering of toedieningsfrequentie hoeft niet te worden aangepast.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor ondansetron of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor andere selectieve 5-HT<sub>3</sub> receptorantagonisten (zoals granisetron, dolasetron).

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 5 van 15

- Gelijktijdig gebruik met apomorfine is gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen)

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij patiënten die reeds overgevoelig waren voor andere selectieve 5-HT<sub>3</sub> receptorantagonisten werden overgevoelighedsreacties gemeld.

Ondansetron verlengt de QT interval op een dosis-afhankelijke wijze (zie rubriek 5.1). Daarnaast zijn post-marketing gevallen van torsade de pointes zijn gemeld bij patiënten die ondansetron. Vermijd ondansetron bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom. Ondansetron moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die hebben of kunnen verlenging van het QTc, met inbegrip van patiënten met elektrolyt afwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmieën of patiënten die andere geneesmiddelen die leiden tot QT-verlenging of elektrolyt afwijkingen voordoen.

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 tekenenen symptomen van myocardischemie worden gewezen.

Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten worden gecorrigeerd voordat ondansetron administratie.

Er zijn post-marketing meldingen van patiënten met serotoninesyndroom (inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en serotonine noradrenaline heropnameremmers (SNRI's)). Als gelijktijdige behandeling met ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen wordt klinisch gerechtvaardigd is, wordt passende observatie van de patiënt geadviseerd.

Omdat van ondansetron bekend is dat het de passagetijd door de dikke darm verlengt, moeten patiënten met symptomen van subacute darmobstructie na de toediening van ondansetron zorgvuldig worden gecontroleerd.

Bij patiënten die een adenotonsillectomie ondergaan, kan behandeling met ondansetron occulte bloedingen maskeren. Daarom moeten deze patiënten na toediening van ondansetron zorgvuldig gecontroleerd worden.

Omdat er tot nog toe weinig ervaring is met het gebruik van ondansetron bij hartpatiënten, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van ondansetron en anesthetica aan patiënten met ritmestoornissen of cardiale geleidingsstoornissen of aan patiënten die behandeld worden met antiaritmica of bètablokkers.


Zeer zelden, en dan vooral bij intraveneuze toediening van ondansetron, werden voorbijgaande ECG-veranderingen met verlenging van het QT-interval gemeld. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die cardiotoxische middelen gebruikt hebben en bij patiënten met een anamnese van verlengd QT-intervalsyndroom.

Ademhalingsproblemen moeten symptomatisch behandeld worden en klinici moeten hier bijzondere aandacht aan besteden als precursoren van overgevoelighedsreacties.

#### Pediatrische populatie

Pediatrische patiënten die ondansetron krijgen toegediend met hepatotoxische chemotherapeutica moeten nauwlettend opgevolgd worden voor verstoorde leverfunctie.

Chemotherapeutisch geïnduceerde misselijkheid en braken:

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 6 van 15

Wanneer de dosis berekend wordt op mg/kg basis en er 3 doses worden toegediend met intervallen van vier uur, zal de totale dagelijkse dosering hoger zijn dan wanneer er een enkele dosis van 5 mg/m<sup>2</sup> gevolgd door een orale dosis wordt gegeven. De werkzaamheid van deze twee verschillende doseringen is niet vergeleken in klinische onderzoeken. De vergelijking tussen onderzoeken wijst op een vergelijkbare werkzaamheid voor beide doseringsschema's - zie rubriek 5.1.

Dit product bevat 19,137 / 38,274 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen, zoals galactose-intolerantie, totale-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### **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. Gericht onderzoek heeft aangetoond dat ondansetron geen interacties veroorzaakt met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, , tramadol, morphine, lignocaine propofol en thiopental. Ondansetron wordt gemetaboliseerd door een aantal cytochroom P-450 leverenzymen: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Omdat ondansetron gemetaboliseerd kan worden door verschillende stofwisselingsenzymen, wordt remming of verminderde werkzaamheid van één enzym (bijv. genetisch bepaalde deficiëntie van CYP2D6) doorgaans gecompenseerd door andere enzymen. Hierdoor zal weinig tot geen significante verandering in de totale klaring optreden en hoeft de dosering niet gewijzigd te worden.

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

Er zijn post-marketing meldingen van patiënten met serotoninesyndroom (inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's). (Zie Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Apomorfine

Op basis van meldingen van ernstige hypotensie en verlies van bewustzijn wanneer ondansetron werd toegediend met apomorfine hydrochloride gelijktijdig gebruik van apomorfine is gecontra-indiceerd.

*Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine:* bij patiënten die behandeld werden met sterke CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine en rifampicine), was de klaring van ondansetron toegenomen en was de plasmaconcentratie van ondansetron verlaagd.


*Tramadol:* uit een aantal kleine studies blijkt dat ondansetron het analgetische effect van tramadol kan verminderen.

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

Het gebruik van ondansetron met QT-verlengende geneesmiddelen kan resulteren in extra QT-verlenging. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. anthracyclines zoals doxorubicine, daunorubicine of trastuzimab), antibiotica (zoals erythromycine) antischimmelmiddelen (zoals ketoconazol), anti-aritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol of timolol) kan het risico van aritmieën . (Zie rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Vrouwen die zwanger kunnen worden.

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 7 van 15

Het wordt aanbevolen dat seksueel actieve vrouwen in de vruchtbare leeftijd effectieve anticonceptie gebruiken (methoden die resulteren in een zwangerschapspercentage van minder dan 1%) tijdens de behandeling met ondansetron.

### **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 (zie rubriek 5.3).

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

### **Borstvoeding**

Uit onderzoek is gebleken dat ondansetron overgaat in de melk van zogende dieren (zie rubriek 5.3). Daarom wordt aangeraden dat moeders die ondansetron gebruiken geen borstvoeding geven.

### **Vruchtbaarheid**

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

## **4.7      Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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 testen ondansetron heeft geen invloed op de prestaties, noch oorzaak sedatie. Geen schadelijke effecten op dergelijke activiteiten worden voorspeld op grond van de farmacologie van ondansetron.

## **4.8      Bijwerkingen**

De bijwerkingen worden hieronder gerangschikt naar orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )


Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen zijn meestal ontleend aan klinische onderzoeksgegevens. De incidentie bij placebo werd meegewogen. Zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen werden meestal ontleend aan spontane, postmarketing gegevens.

Zeer zelden werden voorbijgaande ECG-veranderingen met verlenging van het QT-interval gerapporteerd.

De volgende frequenties worden geschat bij de standaard aanbevolen dosering van ondansetron, conform de indicatie en de bereiding.

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 8 van 15

### **Immuunsysteemaandoeningen**

*Zelden:* Soms ernstige, acute overgevoelighedsreacties, onder andere anafylaxie.  
Er kan kruisovergevoeligheid optreden met andere selectieve 5-HT<sub>3</sub> antagonisten.

### **Zenuwstelselaandoeningen**

*Zeer vaak:* Hoofdpijn.

*Soms:* Er zijn meldingen geweest van bewegingsstoornissen (inclusief extrapyramidale reacties (zoals oculogyrische crisis, dystonische reacties en dyskinesie) zonder aanwijzingen voor blijvende klinische gevolgen; toevallen.

*Zelden:* duizeligheid voornamelijk tijdens snelle intraveneuze toediening.

### **Oogaandoeningen**

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

*Zeer zelden:* Voorbijgaande blindheid, vooral tijdens intraveneuze toediening.

Het merendeel van de gerapporteerde gevallen van blindheid herstelde binnen 20 minuten. De meeste van deze patiënten waren behandeld met chemotherapeutica, onder andere cisplatine. Een aantal gevallen van voorbijgaande blindheid hadden volgens de rapportage een corticale oorzaak.

### **Hartaandoeningen**

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

*Zelden:* QTc-verlenging (inclusief torsade de pointes)

*Niet bekend:* myocardiëchemie (frequentie onbekend) (zie rubriek 4.4)

### **Bloedvataandoeningen**

*Vaak:* Een warm gevoel of opvliegers.

*Soms:* Hypotensie.

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

*Soms:* Hik.

### **Maagdarmstelselaandoeningen**

*Vaak:* Constipatie, ondansetron verlengt de passagetijd door de dikke darm en kan bij sommige patiënten obstipatie veroorzaken. Plaatselijke branderig gevoel na inbrengen van zetpillen.

### **Lever- en galaandoeningen**

*Soms:* Asymptomatische toename van leverfunctiewaarden.

*Dit werd meestal waargenomen bij chemotherapie met cisplatine.*

### **Huid- en onderhuidaandoeningen**

*Zeer zelden:* Giftige huiduitslag, inclusief toxische epidermale necrolyse

### **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**

*Vaak:* Lokale IV reacties op de injectieplaats.


### ***Pediatrische populatie***

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



<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 9 van 15

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen

Er is tot nu toe weinig bekend over overdosering met ondansetron. Bij een beperkt aantal patiënten werd echter wel overdosering gemeld. 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 *Bijwerkingen*). Manifestaties die zijn gemeld zijn oa visuele stoornissen, ernstige obstipatie, hypotensie en een vasovagale episode met een voorbijgaand tweedegraads AV-blok.

Ondansetron verlengt QT interval op een dosis-afhankelijke wijze. ECG-controle wordt aanbevolen in gevallen van overdosering.

### Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor ondansetron. Alle gevallen van vermoede overdosering moeten op de gebruikelijke wijze symptomatisch en ondersteunend worden behandeld.

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.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en antinausea, serotonine (5-HT<sub>3</sub>) antagonisten  
 ATC code: A04AA01

#### Werkingsmechanisme


Ondansetron is een krachtige, sterk selectieve 5-HT<sub>3</sub> receptorantagonist.

Het exacte anti-emetische en antinauseale werkingsmechanisme is niet bekend. Chemotherapeutica en radiotherapie kunnen afgifte van 5-HT in de dunne darm veroorzaken, wat een braakreflex veroorzaakt door prikkeling van de afferente vagale zenuwbanen via de 5-HT<sub>3</sub> receptoren.

Ondansetron blokkeert het ontstaan van deze reflex. Prikkeling van de afferente vagale zenuwbanen kan ook leiden tot afgifte van 5-HT in de area prostruma op de bodem van de vierde ventrikel; dit geeft een centrale impuls tot braken. Het effect van ondansetron op misselijkheid en braken door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door antagonisme van 5-HT<sub>3</sub> receptoren op neuronen in het perifere en het centrale zenuwstelsel. Het werkingsmechanisme bij postoperatieve misselijkheid en braken is niet bekend, maar het is mogelijk dat dit op hetzelfde principe berust als bij misselijkheid en braken door chemotherapie.

In een farmacopsychologisch onderzoek met vrijwilligers werd geen sedatie waargenomen.

Ondansetron geeft geen verandering van de prolactineconcentraties in het plasma.

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 10 van 15

De rol van ondansetron bij braken door opiaten is tot nu toe niet vastgesteld.

#### QT-verlenging

Het effect van ondansetron op het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo- en positieve (moxifloxacin) gecontroleerde cross-over studie bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen.

Ondansetron-doses omvatten 8 mg en 32 mg intraveneus toegediend gedurende 15 minuten. Bij de hoogste geteste dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% BI) verschil in QTcF ten opzichte van placebo na correctie bij aanvang 19,6 (21,5) msec. Bij de lagere geteste dosis van 8 mg, het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% BI) verschil in QTcF ten opzichte van placebo na baseline-correctie was 5,8 (7,8) msec. In deze studie waren er geen QTcF-metingen van meer dan 480 msec en geen QTcF-verlenging was groter dan 60 msec.

#### Pediatrische populatie

##### Misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie

De werkzaamheid van ondansetron voor de beheersing van braken en misselijkheid als gevolg van kankerchemotherapie werd geëvalueerd in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij 415 patiënten van 1 tot 18 jaar (S3AB3006). Op de dagen van de chemotherapie kregen de patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> i.v. + na 8-12 uur ondansetron 4 mg p.o. ofwel ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + na 8-12 uur

placebo p.o. Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron siroop tweemaal daags gedurende 3 dagen. De volledige beheersing van braken op de ergste dag van de chemotherapie was 49% (5 mg/m<sup>2</sup> i.v. + ondansetron 4 mg p.o.) en 41% (0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o.). Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron siroop tweemaal daags gedurende 3 dagen. Er was geen verschil in de totale incidentie of aard van bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

Een dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek (S3AB4003) bij 438 patiënten van 1 tot 17 jaar


heeft aangetoond dat het braken volledig beheerst wordt op de ergste dag van de chemotherapie bij 73% van de patiënten als ondansetron intraveneus werd toegediend met een dosis van 5 mg/m<sup>2</sup> samen met 2-4 mg dexamethason p.o. en bij 71% van de patiënten als ondansetron werd toegediend als siroop met een dosis van 8 mg + 2-4 mg dexamethason p.o. op de dagen van de chemotherapie. Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron siroop gedurende 2 dagen. Er was geen verschil in de totale incidentie of aard van bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

De werkzaamheid van ondansetron bij 75 kinderen van 6 tot 48 maanden werd onderzocht in een Open-label, niet-vergelijkend onderzoek met 1 arm (S3A40320). Alle kinderen kregen drie doses van 0,15 mg/kg ondansetron intraveneus toegediend over 30 minuten vóór het begin van de chemotherapie en dan vier en acht uur na de eerste dosis. Volledig controle over braken werd bereikt bij 56% van de patiënten.

In een ander open-label, niet-vergelijkend onderzoek met 1 arm (S3A239) werd de werkzaamheid onderzocht van één intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg ondansetron gevolgd door twee orale doses ondansetron van 4 mg voor kinderen < 12 jaar en 8 mg voor kinderen ≥ 12 jaar (totaal aantal kinderen n=28). Volledige controle over braken werd bereikt bij 42% van de patiënten.

##### Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken

De werkzaamheid van een eenmalige dosis ondansetron voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 670 kinderen van 1 tot 24 maanden (leeftijd na conceptie ≥44 weken, gewicht ≥3kg). De opgenomen patiënten moesten electieve chirurgie ondergaan onder algemene anesthesie en hadden een

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 11 van 15

ASA-status  $\leq$ III. Een eenmalige dosis van ondansetron 0,1 mg/kg werd toegediend binnen vijf minuten na inductie van de anesthesie. Het percentage patiënten die ten minste één emetische episode kreeg tijdens de 24 uur durende evaluatieperiode (ITT) was groter voor patiënten op placebo dan die op ondansetron (28% t.o.v. 11%  $p < 0,0001$ )

Er zijn vier dubbelblinde, placebogecontroleerde studies gedaan bij 1469 mannen en vrouwen (2 tot 12 jaar) die algemene anesthesie ondergingen. De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel een enkele intraveneuze dosis ondansetron (0,1 mg/kg voor kinderen die 40 kg of minder wegen, 4 mg voor kinderen die meer dan 40 kg wegen; aantal patiënten = 735) of placebo (aantal patiënten = 734). De onderzochte geneesmiddelen werden in 30 seconde toegediend, onmiddellijk voor of volgend op de anesthesie inductie. Ondansetron was significant meer werkzaam dan placebo in het voorkomen van misselijkheid en braken. De resultaten van deze studies zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Preventie en behandeling van PONV bij kinderen – Behandelingsrepsons over 24 uur

Studie	Studie	Ondansetron %	Placebo %	P-waarde
S3A380	CR	68	39	$\leq 0.001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0.001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0.001$
S3GT11	Geen misselijkheid	64	51	0.004
S3GT11	Geen braken	60	47	0.004

CR= geen emetische episoden, verlichting of terugtrekking.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen


Na orale toediening wordt ondansetron passief en volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd en ondergaat het een first-pass metabolisme (de biologische beschikbaarheid is ongeveer 60%). De piekplasmaconcentratie van ongeveer 30 ng/ml wordt ongeveer 1,5 uur na toediening van een dosis van 8 mg bereikt. Bij doses die hoger zijn dan 8 mg stijgt de systemische blootstelling aan ondansetron sterker dan proportioneel; dit is mogelijk een gevolg van een lichte vermindering van het first-pass metabolisme bij hogere orale doses. In aanwezigheid van voedsel is de biologische beschikbaarheid na orale toediening licht verhoogd; de beschikbaarheid wordt niet beïnvloed door antacida. In studies bij gezonde, oudere vrijwilligers werd een lichte, maar klinisch niet-significante leeftijdsgebonden toename waargenomen van zowel de orale biologische beschikbaarheid (65%) als de halfwaardetijd (5 uur) van ondansetron.

Na een enkelvoudige dosis ondansetron werden geslachtsgebonden verschillen in de beschikbaarheid gevonden.

De mate van absorptie en de absorptiesnelheid van ondansetron zijn bij vrouwen groter dan bij mannen. Bij vrouwen is de klaring trager, het schijnbaar distributievolume (aangepast voor het lichaamsgewicht) is kleiner en de absolute biologische beschikbaarheid is hoger; dit leidt tot hogere plasmaconcentraties van ondansetron. Deze hogere plasmaconcentraties kunnen ten dele worden verklaard door verschillen in lichaamsgewicht tussen vrouwen en mannen. Het is niet bekend of deze geslachtsgebonden verschillen van klinisch belang zijn.

Na orale, intramusculaire (IM) en intraveneuze (IV) toediening zijn de distributiewaarden vergelijkbaar; de terminale halfwaardetijd is ongeveer 3 uur en het steady state distributievolume is ongeveer 140 liter. Na IM- en IV-toediening van ondansetron wordt een gelijkwaardige systemische blootstelling bereikt.

De eiwitbinding van ondansetron is 70 tot 76%. Er is geen direct effect op de plasmaconcentratie en op het anti-emetische effect vastgesteld. Ondansetron wordt gemetaboliseerd door verschillende

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 12 van 15

hepatische cytochroom P450 iso-enzymen - CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. De klaring van ondansetron uit de systemische circulatie verloopt voornamelijk door metabolisering in de lever, via een aantal enzymatische routes. Minder dan 5% van de geresorbeerde dosis wordt onveranderd met de urine uitgescheiden. Afwezigheid van het enzym CYP2D6 heeft geen effect op de farmacokinetiek van ondansetron. De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron veranderen niet bij herhaalde toediening.

In een onderzoek met 21 kinderen tussen 3 en 12 jaar die een niet-spoedeisende heelkundige ingreep onder algemene anesthesie ondergingen, werden na een enkele intraveneuze dosis van 2 mg (3-7 jaar) of 4 mg (8-12 jaar) lagere absolute waarden gevonden voor zowel de klaring als het distributievolume van ondansetron. De grootte van de verandering was leeftijdsgebonden; de klaring nam af van ongeveer 300 ml/min bij 12 jaar tot 100 ml/min bij 3 jaar. Het distributievolume nam af van 75 liter bij 12 jaar tot 17 liter bij 3 jaar. Bij dosering van ondansetron op basis van het lichaamsgewicht (0,1 mg/kg tot maximaal 4 mg) worden deze veranderingen gecompenseerd en kan de systemische blootstelling bij pediatrische patiënten genormaliseerd worden.

#### Ouderen

Vroege fase I-onderzoeken bij gezonde oudere vrijwilligers lieten een lichte leeftijdsgerelateerde afname van de klaring en een toename van de halfwaardetijd van ondansetron zien. De brede variabiliteit tussen proefpersonen resulteerde echter in een aanzienlijke overlap in farmacokinetische parameters tussen jonge (<65 jaar) en oudere proefpersonen ( $\geq 65$  jaar) en er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen jonge en oudere kankerpatiënten ingeschreven in klinische onderzoeken met CINV om een andere doseringsaanbeveling voor ouderen te ondersteunen.

Op basis van recentere plasmaconcentraties van ondansetron en blootstellingsresponsmodellering wordt een groter effect op QTcF voorspeld bij patiënten  $\geq 75$  jaar in vergelijking met jonge volwassenen. Voor intraveneuze toediening wordt specifieke doseringsinformatie verstrekt voor patiënten ouder dan 65 jaar en ouder dan 75 jaar (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15–60 ml/minuut) zijn zowel de systemische klaring als het distributievolume na IV-toediening van ondansetron verminderd. Dit resulteert in een lichte maar klinisch niet-significante toename van de eliminatiehalfwaardetijd. In een onderzoek bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die afhankelijk waren van regelmatige hemodialyse (onderzocht tussen de dialyses) werd aangetoond dat de farmacokinetiek van ondansetron na IV-toediening niet wezenlijk verandert.


Na orale, intraveneuze of intramusculaire toediening aan patiënten met ernstige leverinsufficiëntie bleek de systemische klaring van ondansetron duidelijk verminderd te zijn; de halfwaardetijd was verlengd (15 tot 32 uur) en de orale biologische beschikbaarheid was bijna 100% wegens vermindering van het presystemische metabolisme.

#### Speciale populaties

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

Bij pediatrische patiënten van 1 tot 4 maanden (n=19) die een operatie moesten ondergaan, was de naar gewicht genormaliseerde klaring ongeveer 30% trager dan bij patiënten van 5 tot 24 maanden (n=22), maar vergelijkbaar met die bij de patiënten van 3 tot 12 jaar. De halfwaardetijd in de patiëntenpopulatie van 1 tot 4 maanden bedroeg volgens meldingen gemiddeld 6,7 uur vergeleken met 2,9 uur voor patiënten in de groepen van 5 tot 24 maanden en 3 tot 12 jaar. De verschillen in farmacokinetische parameters in de patiëntenpopulatie van 1 tot 4 maanden kan deels verklaard worden door het hogere percentage totaal lichaamswater in neonaten en zuigelingen en een groter distributievolume voor wateroplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatrische patiënten van 3 tot 12 jaar die electieve chirurgie met algemene anesthesie moesten ondergaan, waren de absolute waarden voor zowel de klaring als het distributievolume van

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 13 van 15

ondansetron lager dan de waarden voor volwassen patiënten. Beide parameters namen lineair toe met het gewicht en op 12 jaar benaderden de waarden die van jonge volwassenen. Als de klaring en het distributievolume werden gestandaardiseerd naar lichaamsgewicht, waren de waarden voor deze parameters vergelijkbaar tussen de verschillende leeftijdsgroepen. Het gebruik van doseringen op basis van het gewicht compenseert voor leeftijdsgebonden veranderingen en is doeltreffend om de systemische blootstelling te standaardiseren bij pediatrie patiënten.

Er werd een populatiefarmacokinetische analyse uitgevoerd met 74 pediatrie kankerpatiënten van 6 tot 48 maanden en 41 operatiepatiënten van 1 tot 24 maanden na intraveneuze toediening van ondansetron. Op basis van de populatiefarmacokinetische parameters voor patiënten van 1 maand tot 48 maanden zou toediening van de doses voor volwassenen op basis van het gewicht (0,15 mg/kg intraveneus om de 4 uur voor 3 doses) resulteren in een systemische blootstelling (AUC) vergelijkbaar met die waargenomen bij patiënten in de pediatrie chirurgie (5 tot 24 maanden), pediatrie kankerpatiënten (4 tot 18 jaar), en chirurgische patiënten (3 tot 12 jaar), met vergelijkbare doses, zoals getoond in de tabel hieronder. Deze blootstelling (AUC) is consistent met het verband blootstellingwerkzaamheid dat eerder beschreven werd voor pediatrie kankerpatiënten, die wezen op een responspercentage van 50% tot 90% met AUC-waarden van 170 tot 250 ng.u/ml.

Tabel: Farmacokinetiek bij pediatrie patiënten van 1 maand tot 18 jaar

Onderzoek	Patiëntenpopulatie (Intraveneuze toediening)	Leeftijd	N	AUC (ng.u/ml)	CL (l/u/kg)	Vd <sub>ss</sub> (l/kg)	T <sub>1/2</sub> (u)
				Geometrisch gemiddelde			
S3A40319 <sup>1</sup>	Chirurgie (0,1 of 0,2mg/kg)	1 tot 4 maanden	19	360	0.401	3.5	6.7
S3A40319 <sup>1</sup>	Chirurgie (0,1 of 0,2mg/kg)	5 tot 24 maanden	22	236	0.581	2.3	2.9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK <sup>2,3</sup>	Kanker/ Chirurgie (0,15mg/kg q4h/ 0,1 of 0,2mg/kg)	1 tot 48 maanden	11 5	257	0.582	3.65	4.9
S3KG02 <sup>4</sup>	Chirurgie (2mg of 4mg)	3 tot 12 jaar	21	240	0.439	1.65	2.9
S3A-150	Kanker (0,15mg/kg q4h)	4 tot 18 jaar	21	247	0.599	1.9	2.8

<sup>1</sup> Ondansetron eenmalige intraveneuze dosis: 0,1 of 0,2 mg/kg

<sup>2</sup> Populatie PK-patiënten: 64% kankerpatiënten en 36% operatiepatiënten.

<sup>3</sup> Populatie schattingen getoond; AUC gebaseerd op een dosis van 0,15 mg/kg.


<sup>4</sup> Ondansetron eenmalige intraveneuze dosis: 2 mg (3 tot 7 jaar) of 4 mg (8 tot 12 jaar)

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In niet klinische onderzoeken naar herhaalde-dosistoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeniteit en reproductietoxiciteit werden geen aanwijzingen gevonden voor bijzondere risico's voor de mens.

Ondansetron en ondansetronmetabolieten accumuleren in de melk van zogende ratten met een melk/plasmaratio van 5,2:1.

In een studie met gekloonde ionkanalen van menselijke hartcellen werd aangetoond dat ondansetron de cardiale repolarisatie kan beïnvloeden via blokkade van HERG-kaliumkanalen. Een dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval werd waargenomen in een grondige QT-studie met gezonde vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 14 van 15

Embryofoetale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen lieten geen bewijs zien van schade aan de foetus wanneer ondansetron werd toegediend tijdens de periode van organogenese met respectievelijk ongeveer 6 en 24 maal de maximaal aanbevolen orale dosis voor de mens van 24 mg / dag, op basis van het lichaamsoppervlak. In een pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie waren er geen effecten op drachtige ratten en de pre- en postnatale ontwikkeling van hun nakomelingen, inclusief reproductieprestaties bij ongeveer 6 maal de maximaal aanbevolen orale dosis voor mensen van 24 mg / dag op basis van het lichaamsoppervlakte.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern:*

Lactose  
Microkristallijne cellulose (E460)  
Gepregelatineerd maïszetmeel  
Magnesiumstearate (E572)

*Filmomhulling:*

*4 mg:*

Hypromellose (E464)  
Triacetine (E1518)  
Titaniumdioxide (E171)

*8 mg:*

Hypromellose (E464)  
Triacetine (E1518)  
Titaniumdioxide (E171)  
Geel ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

5 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/Aluminium)  
Verpakkingsgrootte: 3, 4, 6, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 40, 49, 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**

<b>Ondansetron Aurobindo 4, 8 mg, filmomhulde tabletten</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2301      Pag. 15 van 15

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

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

Aurobindo Pharma B.V  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN, Baarn  
Nederland

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

Ondansetron Aurobindo 4 mg, filmomhulde tabletten: RVG 105867  
Ondansetron Aurobindo 8 mg, filmomhulde tabletten: RVG 105868

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 september 2010  
Datum van de hernieuwing van de vergunning: 23 augustus 2017

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 1 januari 2023