

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron 4 mg/5 ml Focus Care, Stroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 5 ml stroop bevat 4 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloridedihydraat).

Hulpstoffen met een bekend effect:

Elke 5 ml stroop bevat:

2100 mg Sorbitol (E420), 6 mg natriumbenzoaat (E211), 14,1 mg propyleenglycol (E1520).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Stroop.

Heldere, kleurloze tot lichtgele stroop met karakteristieke aardbeiengeur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Het tegengaan van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie. Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken.

Pediatrische patiënten

Behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie bij kinderen \geq 6 maanden.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij kinderen naar het gebruik van oraal toegediende ondansetron voor de preventie of behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen \geq 1 maand; Hiervoor kan IV-injectie worden aanbevolen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemo- of radiotherapie (CINV en RINV):

Het emetogene potentieel van de kankerbehandeling varieert met de toegepaste doseringen en combinaties van chemotherapie en radiotherapie behandelingschema's. De keuze voor een dosisschema moet worden bepaald door de ernst van de emetogene uitdaging.

CINV en RINV in volwassenen:

De aanbevolen orale dosering is 8 mg (10 ml, d.w.z. twee lepels van 5 ml) 1-2 uur voor de kuur, gevolgd door 8 mg oraal toegediend (10 ml, d.w.z. twee lepels van 5 ml) 12 uur later.

Bij sterk-emetogene chemotherapie:

Voor patiënten die een sterk-emetogene chemotherapie ondergaan, kan een enkelvoudige orale dosis van maximaal 24 mg (30 ml, d.w.z. zes lepels van 5 ml) ondansetron worden gebruikt samen met 12 mg oraal dexamethasonnatriumfosfaat, 1 tot 2 uur vóór chemotherapie. Na de eerste 24 uur moet de orale behandeling met ondansetron tot 5 dagen worden voortgezet en de rectale behandeling tot 3 dagen na een behandelingskuur. De aanbevolen orale dosis is 8 mg (10 ml, d.w.z. twee lepels van 5 ml), tweemaal daags.

Pediatrische patiënten

CINV bij kinderen en adolescenten (van 6 maanden tot 17 jaar):

De dosis CINV kan worden berekend op basis van lichaamsoppervlak (BSA) of gewicht. Dosering op basis van gewicht resulteert in hogere totale dagelijkse doses in vergelijking met dosering op basis van lichaamsoppervlak (rubriek 4.4 en 5.1).

Er zijn geen gegevens uit gecontroleerde klinische onderzoeken over het gebruik van ondansetron bij de preventie van door chemotherapie veroorzaakte vertraagde of langdurige misselijkheid en braken. Er zijn geen gegevens uit gecontroleerde klinische onderzoeken over het gebruik van ondansetron voor door radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken bij kinderen.

In pediatrie klinische onderzoeken werd ondansetron toegediend via intraveneuze infusie verdund in 25 tot 50 ml zoutoplossing of een andere verenigbare infusievloeistof en toegediend via een infusie van niet minder dan 15 minuten.

Dosering op basis van BSA (Body Surface Area)

Ondansetron moet direct voor aanvang van de chemotherapie worden toegediend als enkelvoudige i.v. dosering van 5 mg/m². De enkelvoudige i.v. dosis mag maximaal 8 mg bedragen.

Met de orale dosering kan twaalf uur hierna begonnen worden en deze kan tot 5 dagen worden voortgezet; zie de tabel hieronder.

De totale dosis per 24 uur (gegeven in verschillende doses) mag de dosis van 32 mg voor volwassenen niet overschrijden.

Tabel 1: Dosering op basis van lichaamsoppervlak bij CINV (vanaf 6 maanden tot 17 jaar)

Lichaamsoppervlak	Dag 1 ^(a,b)	Dagen 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg stroop (overeenkomend met 2,5 ml stroop of het kleinere uiteinde van de lepel geleverd in de originele verpakking) na 12 uur	2 mg stroop (overeenkomend met 2,5 ml stroop of het kleinere uiteinde van de lepel geleverd in de originele verpakking) om de 12 uur
> 0,6 m ² to ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg stroop (equivalent aan 5 ml stroop of het grotere uiteinde van de lepel, geleverd in de originele verpakking) of één tablet van 4 mg na 12 uur	4 mg stroop (overeenkomend met 5 ml stroop of het grotere uiteinde van de lepel geleverd in de originele verpakking) of één tablet van 4 mg om de 12 uur

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

b. De totale dosis per 24 uur mag de dosis van 32 mg voor volwassenen niet overschrijden

Dosering naar lichaamsgewicht

De berekening op basis van het gewicht levert hogere totale dagelijkse doseringen op dan de berekening op basis van de BSA, zie rubrieken 4.4 en 5.1.

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

Op dag 1 mogen nog twee intraveneuze doses worden gegeven met intervallen van 4 uur. Met orale doseringen kan twaalf uur hierna worden begonnen en deze kunnen maximaal 5 dagen worden voortgezet. Zie tabel 2 hieronder. De totale dagelijkse dosis mag de dosis van 32 mg voor volwassenen niet overschrijden.

Tabel 2: Dosering op basis van gewicht bij CINV (vanaf 6 maanden tot 17 jaar)

Gewicht	Dag 1 ^(a,b)	Dagen 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	maximaal 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. elke 4 uur	2 mg stroop (overeenkomend met 2,5 ml stroop of het kleinere uiteinde van de lepel geleverd in de originele verpakking) elke 12 uur
> 10 kg	Maximaal 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. elke 4 uur	4 mg stroop (overeenkomend met 5 ml stroop of het grotere uiteinde van de lepel geleverd in de originele verpakking) om de 12 uur

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

b. De totale dosis per 24 uur mag de dosis van 32 mg voor volwassenen niet overschrijden

CINV en RINV (*Chemotherapy/ Radiotherapy-induced nausea and vomiting*) bij ouderen

Ondansetron wordt goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar. Er is geen aanpassing in de dosis of frequentie van toedienen nodig.

POSTOPERATIEVE MISSELIJKHEID EN BRAKEN (PONV)

PONV bij volwassenen

Voor preventie van postoperatieve misselijkheid en braken is de aanbevolen orale dosis 16 mg (20 ml, d.w.z. vier lepels van 5 ml) één uur vóór de anesthesie toegediend.

Voor de behandeling van vastgestelde postoperatieve misselijkheid en braken wordt toediening van ondansetron via injectie aanbevolen.

Pediatrische patiënten

PONV bij kinderen ≥ 1 maand en adolescenten

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het gebruik van ondansetron ter preventie of behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken; voor deze toepassing wordt langzame i.v. injectie (niet minder dan 30 seconden) aangeraden.

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

Ouderen

Er is beperkte ervaring met het gebruik van ondansetron in de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij oudere patiënten, echter ondansetron wordt goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar die chemotherapie krijgen.

PATIËNTEN MET VERMINDERDE NIER-/LEVERFUNCTIE

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie kan het normale doseringsschema worden gevolgd.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis is de hepatische klaring van ondansetron significant verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd significant verhoogd. De totale dagdosering dient derhalve niet meer dan 8 mg (oraal of intraveneus) te bedragen.

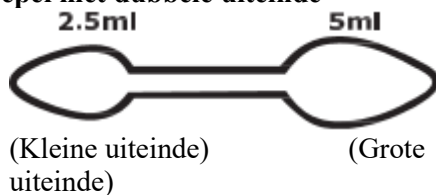
PATIËNTEN MET CYP2D6 'POOR METABOLISER' FENOTYPE

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is bij personen die zijn geïdentificeerd als slechte sparteïne-/debrisoquine metabolisatoren niet gewijzigd. Vandaar dat bij dergelijke patiënten de herhaalde dosering geen andere blootstellingsniveaus zal laten zien dan de algemene populatie. Er zijn geen aanpassingen in de dagelijkse dosering of doseringsfrequentie nodig.

Wijze van toediening:

- ▶ Gebruik de 2,5-5 ml maatlepel met twee uiteinden die in de verpakking zit (zie hieronder) om de benodigde dosis af te meten
- ▶ Slik de oplossing door
- ▶ Was de maatlepel goed schoon na gebruik
- ▶ Eenmaal gemeten, moet de oplossing binnen 3 uur worden ingenomen.

Lepel met dubbele uiteinde



4.3 Contra-indicaties

Vanwege meldingen van ernstige hypotensie en verlies van het bewustzijn wanneer ondansetron tegelijkertijd toegediend met apomorfinehydrochloride, is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontraïndiceerd.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kruisovergevoeligheid tussen selectieve 5-HT₃-receptorantagonisten kan voorkomen; hiermee moet rekening worden gehouden indien bij een eerdere behandeling met een dergelijk middel een overgevoeligheidsreactie is opgetreden.

Ademhalingsproblemen moeten symptomatisch worden behandeld en moeten extra aandacht van klinici krijgen als mogelijke voorbode van een overgevoeligheidsreactie.

Ondansetron veroorzaakt verlenging van het QT-interval die dosisafhankelijk is (zie rubriek 5.1). Daarnaast zijn ook postmarketingmeldingen ontvangen van gevallen van Torsade de Pointes bij patiënten die ondansetron kregen. Ondansetron mag niet worden toegediend bij patiënten met een aangeboren lang QT-syndroom.

Ondansetron moet voorzichtig worden toegediend bij patiënten die QTc-prolongatie hebben of kunnen ontwikkelen. Dit is inclusief patiënten met elektrolytenafwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmieën of patiënten die andere geneesmiddelen nemen die leiden tot QT-prolongatie.

Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten worden behandeld voordat ondansetron wordt toegediend.

Er zijn postmarketingmeldingen gedaan van patiënten met serotoninesyndroom (inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Als gelijktijdige behandeling met ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt passende observatie van de patiënt geadviseerd.

Bij gebruik van ondansetron wordt de verblijftijd van voedsel in de darm verlengd. Patiënten met tekenen van een subacute darmobstructie die ondansetron krijgen moeten dan ook nauwkeurig worden

geobserveerd.

Preventie van misselijkheid en braken met ondansetron kan bij patiënten met adenotonsillair chirurgie occulte bloedingen maskeren. Daarom dienen dergelijke patiënten na ondansetron zorgvuldig te worden gevolgd.

Er zijn gevallen van myocardischemie gemeld bij patiënten die met ondansetron werden behandeld. Bij sommige patiënten, vooral bij intraveneuze toediening, verschenen de symptomen onmiddellijk na toediening van ondansetron. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de tekenen en symptomen van myocardischemie.

Pediatrie patiënten

Pediatrie patiënten die ondansetron met hepatotoxische chemotherapeutica krijgen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op een verslechterde leverfunctie.

Misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie

Wanneer de dosis wordt berekend op basis van mg/kg en er worden drie doses met intervallen van 4 uur toegediend, zal de totale dagelijkse dosis hoger zijn dan wanneer een enkelvoudige dosis van 5 mg/m² wordt gegeven, gevolgd door een orale dosis. Het verschil in werkzaamheid van deze twee doseringsschema's is niet onderzocht in klinische onderzoeken. De vergelijking van onderzoeken naar beide schema's duidt op een vergelijkbare werkzaamheid, zie rubriek 5.1.

Ondansetron Focus Care Bevat:

Sorbitol (E420): Dit geneesmiddel bevat 2100 mg sorbitol in elke dosis van 5 ml, wat overeenkomt met 420 mg/ml. Patiënten met erfelijke fructose-intolerantie (HFI) mogen dit geneesmiddel niet gebruiken/krijgen. Sorbitol kan gastro-intestinaal ongemak en een licht laxerend effect veroorzaken.

Natriumbenzoaat (E211): Dit geneesmiddel bevat 6 mg natriumbenzoaat in elke dosis van 5 ml, wat overeenkomt met 1,2 mg/ml.

Propyleenglycol (E1520): Dit geneesmiddel bevat 14,1 mg/5 ml propyleenglycol in elke dosis van 5 ml, wat overeenkomt met 2,82 mg/ml.

Natrium: Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen bewijs gevonden dat ondansetron inductie of remming van het metabolisme van andere geneesmiddelen, die gewoonlijk tegelijkertijd worden toegediend, bewerkstelligt. In specifiek onderzoek werden geen farmacokinetische interacties gevonden indien ondansetron tegelijkertijd met alcohol, tramadol, furosemide, propofol of temazepam werd gebruikt.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door verscheidene cytochroom P450-enzymen in de lever: CYP3A4, CYP1A2 en CYP2D6. Vanwege de overvloed aan metabole enzymen die ondansetron kunnen metaboliseren wordt de enzymremming of verminderde activiteit van één enzym (bijv. CYP2D6 genetische deficiëntie) normaal gesproken gecompenseerd door andere enzymen. Dit zou moeten resulteren in weinig of geen verandering in de algehele ondansetronklaring of dosisbehoefte.

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

Gebruik van ondansetron met QT-verlengende geneesmiddelen kan resulteren in extra QT-verlenging. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld antracyclinen zoals doxorubicine, daunorubicine of trastuzumab), antibiotica (zoals erytromycine of ketoconazol), antiaritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol of timolol) vergroten de kans op aritmieën (zie rubriek 4.4).

Serotonerge geneesmiddelen (e.g., SSRIs and SNRIs)

Er zijn postmarketingmeldingen van patiënten met serotoninesyndroom (inclusief veranderde mentale toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van selectieve serotonineheropname-remmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)) (zie rubriek 4.4).

Apomorfine

Op basis van meldingen van ernstige hypotensie en verlies van bewustzijn bij gebruik van ondansetron met apomorfinehydrochloride, is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

Fenytoïne, Carbamazepine en Rifampicine

Bij patiënten die werden behandeld met potente induceerders van CYP3A4 (zoals fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) nam de orale klaring van ondansetron toe, resulterend in een lagere ondansetronbloedconcentratie.

Tramadol

Gegevens uit kleine onderzoeken lieten zien dat ondansetron het analgetische effect van tramadol kan remmen.

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 10.000 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.

Zwangerschapstesten

De zwangerschapsstatus moet worden gecontroleerd bij vrouwen die zwanger kunnen worden voordat de behandeling met ondansetron wordt gestart.

Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van ondansetron/metabolieten in de moedermelk of de effecten van ondansetron op de melkproductie. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat ondansetron/metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie 5.3 voor details). Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Ondansetron mag niet worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van het gebruik van ondansetron op de vruchtbaarheid van mensen.

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.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder beschreven per orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn 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 ($< 1/10.000$) inclusief incidentele meldingen en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). De bijwerkingen met de frequenties zeer vaak, vaak en soms zijn over het algemeen verkregen uit gegevens van klinische onderzoeken. De incidentie bij placebo's is in aanmerking genomen. Bijwerkingen die zelden en zeer zelden voorkomen zijn verkregen uit spontane postmarketinggegevens.

De volgende frequenties zijn vastgesteld bij de aanbevolen standaarddosering van ondansetron.

De bijwerkingenprofielen bij kinderen en adolescenten zijn vergelijkbaar met die zoals waargenomen bij volwassenen

Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden	“Immediate type” Overgevoeligheidsreacties, soms ernstig, inclusief anafylaxie*
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Soms	Convulsies, bewegingsstoornissen (inclusief extrapiramidale reacties zoals dystonie, oculogyrische crisis en dyskinesie) ¹
Zelden	Duizeligheid, voornamelijk tijdens snelle i.v. toediening
Oogaandoeningen	
Zelden	Voorbijgaande visusstoornissen (zoals wazig zien) voornamelijk tijdens snelle i.v. toediening
Zeer zelden	Voorbijgaande blindheid voornamelijk tijdens i.v. toediening ²
Hartaandoeningen	
Soms	Aritmieën, pijn op de borst met en zonder ST-segmentdepressie, bradycardie
Zelden	QTc prolongatie (inclusief Torsades de Pointes)
Nier bekend	Myocardiale ischemie (see section 4.4)
Bloedvataandoeningen	
Vaak	Warmtegevoel of opvliegers
Soms	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Hik
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak	Constipatie, lokaal branderig gevoel na gebruik van zetpillen
Lever- en galaandoeningen	
Soms	Asymptomatische verhoging in leverfunctietesten ³
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer zelden	Toxische huiduitslag, inclusief toxische epidermale necrolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Lokale i.v. injectieplaatsreacties

¹ Waargenomen zonder definitief bewijs van aanhoudende klinische gevolgen.

² De meerderheid van de gemelde gevallen van blindheid verdween binnen 20 minuten.

De meeste patiënten hadden chemotherapeutische middelen gekregen, waaronder cisplatine. Sommige gevallen van voorbijgaande blindheid werden gerapporteerd als corticale oorsprong.

³ Deze voorvallen werden vaak waargenomen bij patiënten die chemotherapie met cisplatine kregen.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en signalen

Er is beperkte ervaring met overdosering met ondansetron. In de meeste gevallen waren de symptomen dezelfde als die bij patiënten die de aanbevolen dosering kregen (zie rubriek 4.8).

Gebeurtenissen die zijn waargenomen zijn visuele stoornissen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale episode met een voorbijgaand tweedegraads AV-blok.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke manier. ECG-bewaking wordt aanbevolen in geval van overdosering.

Pediatrische populatie

Pediatrische gevallen die overeenkomen met het serotoninesyndroom zijn gemeld na onbedoelde orale overdoses van ondansetron (overschrijding van de geschatte inname van 4 mg/kg) bij zuigelingen en kinderen in de leeftijd van 12 maanden tot 2 jaar.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor ondansetron, daarom dient in gevallen van vermoedelijke overdosering waar nodig symptomatische en ondersteunende therapie te worden gegeven.

Verdere behandeling moet zijn zoals klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door het nationale antigifcentrum, indien beschikbaar.

Het gebruik van ipecacuanha voor de behandeling van overdosering met ondansetron wordt niet aanbevolen, aangezien het onwaarschijnlijk is dat patiënten reageren vanwege de anti-emetische werking van ondansetron zelf.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-emetica en anti-misselijkheid, (*serotonine (5HT₃)-antagonist*) ATC-code: A04AA01

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een sterk werkzame, zeer selectieve 5-HT₃-receptorantagonist. Het werkingsmechanisme bij het tegengaan van misselijkheid en braken is niet precies bekend. Chemotherapeutische middelen en radiotherapie kunnen leiden tot het vrijkomen van 5-HT (5- hydroxytryptamine = serotonine) in de dunne darm, hetgeen een braakreflex veroorzaakt door activering van afferente zenuwvezels van de N. vagus via 5-HT₃-receptoren. Ondansetron voorkomt het ontstaan van deze reflex. Activatie van afferente zenuwvezels van de N. vagus kan ook het vrijkomen van 5-HT veroorzaken in de area postrema die zich bevindt in het onderste deel van het vierde ventrikel. Dit kan eveneens braken veroorzaken via een centraal mechanisme. De werking van ondansetron bij het tegengaan van misselijkheid en braken veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie is waarschijnlijk het gevolg van antagonisme van 5-HT₃-receptoren op neuronen die zich zowel in het perifere als in het centrale zenuwstelsel bevinden. Het werkingsmechanisme bij postoperatieve misselijkheid en braken is niet bekend, maar berust mogelijk op een soortgelijk principe.

Ondansetron heeft geen invloed op prolactineconcentraties in serum.

QT verlening

Het effect van ondansetron op het QTc-interval werd bepaald in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en actieve stof (moxifloxacin) gecontroleerd, cross-over onderzoek bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. De ondansetron doses waren 8 en 32 mg en werden gedurende 15 minuten intraveneus toegediend. Bij de hoogst geteste dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde verschil (bovengrens van 90% betrouwbaarheidsinterval) in QTcF ten opzichte van placebo 19,6 (21,5) msec, na correctie ten opzichte van de uitgangswaarde. Bij de laagst geteste dosis van 8 mg was het maximale

gemiddelde verschil (bovengrens van 90% betrouwbaarheidsinterval) in QTcF ten opzichte van placebo 5,8 (7,8) msec, na correctie ten opzichte van de uitgangswaarde. In dit onderzoek werden er geen hogere waarden gemeten voor QTcF dan 480 msec en geen verlenging van de QTcF was groter dan 60 msec. Er werden geen significante verschillen gezien bij de gemeten electrocardiografische PR- of QRS-intervallen.

Pediatrische patiënten

Misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie

De werkzaamheid van ondansetron voor het beheersen van emesis en nausea die door chemotherapie bij kanker zijn veroorzaakt, is onderzocht in een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek bij 415 patiënten in de leeftijd tussen 1 en 18 jaar (S3AB3006). Op de dagen van chemotherapie kregen de patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m² i.v. + na 8 tot 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 gedurende 3 dagen tweemaal daags 4 mg ondansetron stroop. Volledige controle over braken op de slechtste dag van chemotherapie was 49% (5 mg/m² IV + ondansetron 4 mg oraal) en 41% (0,45 mg/kg IV + placebo oraal).

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

Uit een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (S3AB4003) onder 438 patiënten in de leeftijd tussen 1 en 17 jaar bleek volledige controle van emesis op de zwaarste dag van de chemotherapie bij:

- 73% van de patiënten wanneer ondansetron intraveneus werd toegediend in een dosis van 5 mg/m² i.v. met 2-4 mg dexamethason p.o.
- bij 71% van de patiënten wanneer ondansetron werd toegediend als stroop in een dosis van 8 mg + 2-4 mg dexamethason p.o. op dagen van chemotherapie.

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

De werkzaamheid van ondansetron is onderzocht bij 75 kinderen in de leeftijd tussen 6 en 48 maanden in een open-label, niet-comparatief, eenarmig onderzoek (S3A40320). Alle kinderen kregen drie intraveneuze doses van 0,15 mg/kg ondansetron, die 30 minuten voor aanvang van de chemotherapie en vervolgens 4 en 8 uur na de eerste dosis werden toegediend. Volledige controle van emesis werd bereikt bij 56% van de patiënten.

In een ander open-label, niet-operatief, eenarmig onderzoek (S3A239) is de werkzaamheid onderzocht van een intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg ondansetron, gevolgd door twee doses ondansetron van 4 mg voor kinderen jonger dan 12 jaar en van 8 mg voor kinderen van 12 jaar en ouder (totaal aantal kinderen n = 28). Volledige controle van emesis werd bereikt bij 42% van de patiënten.

Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken

De werkzaamheid van een enkelvoudige dosis ondansetron ter preventie van postoperatieve misselijkheid en braken is onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 670 kinderen in de leeftijd tussen 1 en 24 maanden (postconceptuele leeftijd \geq 44 weken, gewicht \geq 3 kg). De proefpersonen zouden een chirurgische ingreep ondergaan onder algehele anesthesie en hadden een ASA-klasse \leq III. Een enkelvoudige dosis ondansetron 0,1 mg/kg werd toegediend binnen vijf minuten na inductie van de anesthesie. Het deel van de patiënten dat ten minste één episode van emesis doormaakte gedurende de beoordelingsperiode van 24 uur (ITT) was groter onder de placebogroep dan onder de patiënten die ondansetron kregen (28% vs. 11%, $p < 0,0001$).

Er zijn vier dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij 1.469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (van 2 tot 12 jaar oud) die algehele anesthesie ondergingen. De patiënten werden gerandomiseerd op enkelvoudige i.v. doseringen 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). De onderzoeksmedicatie werd toegediend in ten minste 30 seconden, onmiddellijk voor of na anesthesie-inductie. Ondansetron was significant effectiever dan

placebo in de preventie van misselijkheid en braken. De resultaten van dit onderzoek staan samengevat in tabel 3.

Tabel 3 Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij pediatrie patiënten - respons op de behandeling gedurende 24 uur

Studie	Eindpunt	Geanalyseerde studiepopulatie	Ondansetron N (%)	Placebo N (%)	p-waarde
S3A380	CR	Werkzaamheids-subgroep	140/205 (68)	82/210 (39)	≤ 0,001
S3GT09	CR	PP	68/112 (61)	38/110 (35)	≤ 0,001
S3A381	CR	Werkzaamheids-subgroep	96/180 (53)	29/171 (17)	≤ 0,001
S3GT11	geen misselijkheid	ITT	135/212 (64)	108/215 (51)	0,004
	geen braken	ITT	127/212 (60)	100/215 (47)	0,004

CR = geen periodes van braken, noodmedicatie of staken van de behandeling

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt ondansetron passief en volledig geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal en ondergaat het first-pass-metabolisme. Piekpasmaconcentraties worden ongeveer 1,5 uur na toediening bereikt.

Voor doses hoger dan 8 mg is de toename van de systemische blootstelling aan ondansetron met de dosis groter dan proportioneel; dit kan wijzen op enige vermindering van het first-pass metabolisme bij hogere orale doses.

De gemiddelde biologische beschikbaarheid bij gezonde mannelijke proefpersonen, na toediening van een enkele tablet van 8 mg, is ongeveer 55 tot 60%.

De biologische beschikbaarheid wordt enigszins verbeterd door de aanwezigheid van voedsel, maar wordt niet beïnvloed door antacida. De dispositie van ondansetron na orale, intramusculaire of intraveneuze toediening is vergelijkbaar met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 3 uur en een steady-state distributievolume van ongeveer 140 l.

Ondansetron is niet sterk eiwitgebonden (70-76%). Ondansetron wordt voornamelijk uit de systemische circulatie geklaard door levermetabolisme via meerdere enzymatische routes. Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (het puinoquine-polymorfisme) heeft geen effect op de farmacokinetiek van ondansetron. De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron blijven onveranderd bij herhaalde dosering.

Studies bij gezonde oudere vrijwilligers hebben een lichte, maar klinisch onbeduidende, leeftijdsgerelateerde toename van zowel de orale biologische beschikbaarheid (65%) als de halfwaardetijd (5 uur) van ondansetron aangetoond. Geslachtsverschillen werden aangetoond in de dispositie van ondansetron, waarbij vrouwen een grotere snelheid en mate van absorptie hadden na een orale dosis en verminderde systemische klaring en distributievolume (aangepast voor gewicht).

Pediatrie patiënten

Pediatrie patiënten van 1 tot 4 maanden oud (n=19) hadden, voorafgaand aan een operatie, een klaring (genormaliseerd naar lichaamsgewicht) die ongeveer 30% langzamer was dan bij patiënten van 5 tot 24 maanden oud (n=22), maar vergelijkbaar met die bij patiënten van 3 tot 12 jaar oud. De halfwaardetijd bij patiënten van 1 tot 4 maanden oud was gemiddeld 6,7 uur vergeleken met 2,9 uur bij patiënten van 5 tot 24 maanden oud en 3 tot 12 jaar oud. De verschillen in farmacokinetische parameters in de 1 tot 4 maanden oude patiëntenpopulatie kunnen deels worden verklaard door een

hogere percentage aan totaal lichaamsvocht bij neonaten en zuigelingen en een groter distributievolume voor in water oplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatrie patiënten van 3 tot 12 jaar oud die een chirurgische ingreep met algemene anesthesie ondergingen, werden de absolute waarden voor zowel klaring als distributievolume van ondansetron verlaagd in vergelijking met de waarden bij volwassen patiënten. Beide parameters namen toe in een lineair verband met het gewicht en naderden op een leeftijd van 12 jaar de waarden van die van jong volwassenen. Na normalisering naar lichaamsgewicht van de waarden voor klaring en distributievolume, waren deze parameters vergelijkbaar voor de verschillende leeftijdsgroepen. Het gebruik van dosering op basis van gewicht compenseert voor leeftijds-gerelateerde veranderingen en is effectief in het normaliseren van systemische blootstelling bij pediatrie patiënten.

Er werd een farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd bij 428 personen (kankerpatiënten, operatiepatiënten en gezonde vrijwilligers) van 1 maand tot 44 jaar oud na i.v. toediening van ondansetron. Gebaseerd op deze analyse bleek de systemische blootstelling (AUC) van ondansetron na orale of i.v. toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar te zijn met die bij volwassenen, met uitzondering van zuigelingen van 1 tot 4 maanden oud. Het distributievolume was leeftijd gerelateerd en was bij volwassenen lager dan bij zuigelingen en kinderen. De klaring was gewicht gerelateerd, maar niet leeftijd gerelateerd met uitzondering van zuigelingen van 1 tot 4 maanden oud. Het is moeilijk te concluderen of er een additionele reductie in klaring was die leeftijd gerelateerd was bij zuigelingen van 1 tot 4 maanden of dat dit gewoon een variabele was vanwege het lage aantal deelnemers dat in deze leeftijdsgroep is bestudeerd. Aangezien patiënten jonger dan 6 maanden oud slechts een enkele dosis krijgen bij postoperatieve misselijkheid en braken, is een afgenomen klaring waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Ouderen

Vroege Fase I onderzoeken bij gezonde oudere vrijwilligers lieten een lichte leeftijdsgebonden verminderde klaring en een toename van de halfwaardetijd van ondansetron zien. Echter, brede interindividuele variabiliteit resulteerde in aanzienlijke overlap in de farmacokinetische parameters tussen jongere (<65 jaar) en oudere proefpersonen (≥ 65 jaar). Er zijn geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen jonge en oudere kankerpatiënten die meededen met klinische onderzoeken om CINV te onderzoeken.

Gebaseerd op recente ondansetron plasmaconcentraties en blootstellingsreactiemodellering, wordt een groter effect op QTcF voorspeld bij patiënten ≥ 75 jaar in vergelijking met jongere volwassenen.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15-60 ml/min) zijn zowel de systemische klaring als het distributievolume gereduceerd, resulterend in een langere eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). Deze toename is niet klinisch significant. Een studie bij patiënten die hemodialyse ondergingen toonden een onveranderde ondansetron farmacokinetiek (bestudeerd tussen dialyses in).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is de klaring aanzienlijk verminderd met verlengde halfwaardetijden (15-32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid die de 100% benadert ten gevolge van een gereduceerd pre-systemisch metabolisme.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Een onderzoek naar gekloonde menselijke hartionkanalen heeft aangetoond dat ondansetron de cardiale repolarisatie kan beïnvloeden via blokkering van hERG-kaliumkanalen bij klinisch relevante concentraties. Dosisafhankelijke QT-verlenging is waargenomen in een grondig QT-onderzoek bij menselijke vrijwilligers (zie rubriek 5.1 Farmacodynamische eigenschappen - QT-verlenging). In embryo-foetale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen kregen drachtige dieren orale doses ondansetron tot respectievelijk 15 mg/kg/dag en 30 mg/kg/dag gedurende de periode van organogenese. Met uitzondering van een lichte afname van de gewichtstoename van

de moeder bij de konijnen, waren er geen significante effecten van ondansetron op de moederdieren of de ontwikkeling van de nakomelingen. Bij doses van 15 mg/kg/dag bij ratten en 30 mg/kg/dag bij konijnen was de maternale dosis respectievelijk ongeveer 6 en 24 maal de maximaal aanbevolen orale dosis voor de mens van 24 mg/dag, gebaseerd op het lichaamsoppervlak. In een pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie kregen drachtige ratten orale doses ondansetron tot 15 mg/kg/dag vanaf dag 17 van de dracht tot dag 21 van de nest. Met uitzondering van een lichte afname van de gewichtstoename van de moeder, waren er geen effecten op de drachtige ratten en de pre- en postnatale ontwikkeling van hun nakomelingen, inclusief reproductieve prestaties van de gepaarde F1-generatie. Bij een dosis van 15 mg/kg/dag bij ratten was de maternale dosis ongeveer 6 maal de maximaal aanbevolen orale dosis voor de mens van 24 mg/dag op basis van lichaamsoppervlak.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat (E330)
Natriumcitraat (E331)
Sorbitol, vloeibaar (niet-kristalliseerbaar) (E420)
Natriumbenzoaat (E211)
Aardbeiensmaak (bevat propyleenglycol (E1520))
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na openen: binnen 60 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn geen speciale bewaarcondities vereist.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles: Type III bruine glazen fles.
Sluiting: HDPE, EPE gewatteerde, verzegelde, kind-veilige schroef op witte plastic polypropyleen dop.
Maatlepel: plastic lepel met twee uiteinden. Doseringsafmetingen voor 2,5 ml en 5 ml.

Verpakkingsgroottes: 50 ml, 100 ml en 300 ml.
Niet alle verpakkingsgrootten worden op de markt gebracht

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Focus Care Pharmaceuticals B.V.
Westzijde 416
1506 GM Zaandam

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

RVG 128566

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 29 augustus 2022