1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zofran Stroop, stroop 4 mg/5 ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke fles bevat 50 ml suikervrije stroop met aardbeiensmaak.
Zofran Stroop bevat als werkzame stof ondansetronhydrochloridedihydraat, overeenkomend met 4 mg ondansetron per 5 ml.

Hulpstoffen met bekend effect
Elke 5 ml Zofran Stroop bevat 3000 mg sorbitol (E420), 10 mg natriumbenzoaat (E211), 3,75 mg ethanol en 0,003 mg benzylalcohol.
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 en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken.

Pediatrische patiënten
Behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie bij kinderen ≥ 6 maanden.

Voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen ≥ 1 maand wordt ondansetron i.v. injectie aanbevolen. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd met oraal toegediende ondansetron voor dit doel.

4.2 Dosering en wijze van toediening

4.2.1 Misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemo- of radiotherapie:

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

Bij misselijkheid en braken als gevolg van radiotherapie is de duur van de behandeling afhankelijk van de duur van de radiotherapie.

Misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie (CINV – *Chemotherapy-induced nausea and vomiting*)**

Volwassenen:
De aanbevolen intraveneuze (i.v.) dosering ondansetron is 8 mg, toegediend via een langzame injectie (niet korter dan 30 seconden) direct voor de kuur.
De aanbevolen orale dosering is 8 mg 1 tot 2 uur voor de kuur, gevolgd door 8 mg oraal toegediend 12 uur later. Orale behandeling wordt aanbevolen om te beschermen tegen vertraagde of langdurige emesis na de eerste 24 uur. Deze dosering kan maximaal 5 dagen na de kuur worden toegediend. De aanbevolen orale dosering is tweemaal daags 8 mg.

	Startdosis	Vervolgtherapie
Sterk-emetogene chemotherapie*	8 - 16 mg i.v.	2-3 dd 8 mg p.o.
Minder sterk-emetogene chemotherapie	8 mg i.v. of 8 mg p.o.	2 dd 8 mg p.o.
Radiotherapie	8 mg p.o.	2 dd 8 mg p.o.

*eventueel gecombineerd met 20 mg dexamethasonnatriumfosfaat

Bij sterk-emetogene chemotherapie (bijvoorbeeld een kuur die cisplatine bevat):
Ondansetron kan worden gegeven via orale of i.v. toediening.

Direct voor de chemokuur kan als eenmalige dosering 8-16 mg Zofran intraveneus worden toegediend. Doseringen van > 8 mg tot 16 mg mogen alleen via een intraveneus infuus worden toegediend gedurende ten minste 15 minuten in een 50-100 ml fysiologische zout-oplossing of een andere infusievloeistof (zie rubriek 6.6). Er mag geen hogere eenmalige dosis dan 16 mg toegediend worden vanwege de dosisafhankelijke toename van het risico op verlenging van de QT (zie de rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

Als alternatief kan een dosering van 8 mg Zofran of minder worden toegediend via een langzame i.v. injectie (niet korter dan 30 seconden) direct voorafgaand aan de kuur, gevolgd door twee i.v. doseringen van 8 mg, 2 tot 4 uur na elkaar, of via een continu infuus van 1 mg/uur gedurende maximaal 24 uur. Doseringen van 8 mg ondansetron of minder hoeven niet verdund te worden en kunnen i.v. worden gegeven als langzame injectie (niet korter dan 30 seconden).

De effectiviteit gedurende de eerste 24 uur van ondansetron bij sterk-emetogene chemotherapie kan worden verhoogd door naast Zofran 8 Injectie ook een eenmalige dosis van 20 mg dexamethasonnatrium-fosfaat intraveneus toe te dienen, direct voor aanvang van de kuur (zie rubriek 6.6). De aanbevolen orale dosering is 24 mg in combinatie met 12 mg oraal toegediend dexamethasonnatriumfosfaat, 1 tot 2 uur voor de kuur. Na de eerste 24 uur wordt orale behandeling aanbevolen voor protectie tegen vertraagde of langdurige emesis.

Bij minder sterk-emetogene chemotherapie (bijvoorbeeld een kuur die cyclofosfamide, doxorubicine en/of carboplatine bevat):
Zofran kan oraal gedurende maximaal 5 dagen worden toegediend in een dosering van tweemaal daags 8 mg. De eerste dosis dient in geval van tabletten 1-2 uur voor de kuur te worden gegeven.
Desgewenst kan de eerste dosis intraveneus worden toegediend als langzame intraveneuze injectie (niet korter dan 30 seconden) van 8 mg direct voor aanvang van de kuur, of als een infuus van 8 mg gedurende 15 minuten in een 50-100 ml fysiologische zout-oplossing of een andere infusievloeistof (zie rubriek 6.6), onmiddellijk voorafgaand aan de chemotherapie.

Kinderen en adolescenten (vanaf 6 maanden tot 17 jaar):
De dosering bij misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie kan worden berekend op basis van de lichaamsoppervlakte (BSA = body surface area) of het gewicht, zie hieronder.
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.
Er zijn geen gegevens beschikbaar uit gecontroleerde klinische onderzoeken naar het gebruik van Zofran ter preventie van vertraagde of langdurige misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie.

Dosering op basis van BSA
Zofran moet direct voor aanvang van de chemotherapie worden toegediend als enkelvoudige i.v. dosering van 5 mg/m^2. 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 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 na 12 uur	2 mg stroop elke 12 uur
≥ 0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v. plus 4 mg stroop of tablet na 12 uur	4 mg stroop of tablet elke 12 uur

a. De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg
b. De totale dosis per 24 uur mag de dosis 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. Zofran 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 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 elke 12 uur
> 10 kg	maximaal 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. elke 4 uur	4 mg stroop of tablet elke 12 uur

a. De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg
b. De totale dosis per 24 uur mag de dosis voor volwassen niet overschrijden

Bij misselijkheid en braken als gevolg van radiotherapie:

Zofran kan oraal worden toegediend in een dosering van tweemaal daags 8 mg oraal. De eerste dosis dient in geval van tabletten 1-2 uur voor de kuur te worden gegeven.

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

Er is geen aanpassing in de dosis of frequentie van toedienen nodig.

4.2.2 Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV- *post-operative nausea and vomiting*):

Volwassenen:

	Dosering
Preventie	4 mg i.v. bij inductie of 16 mg p.o. 1 uur voor inductie
Behandeling	4 mg i.v.

- **Preventie:** voor preventie van postoperatieve misselijkheid en braken kan Zofran worden toegediend:
  - als een eenmalige dosis van 4 mg door middel van een langzame intraveneuze injectie (ten minste 30 seconden) bij inductie van de anesthesie
  of
  - als orale dosis van 16 mg 1 uur voor aanvang van de anesthesie

- **Behandeling:** voor de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken wordt een eenmalige dosis van 4 mg als langzame intraveneuze injectie (ten minste 30 seconden) aangeraden

Pediatrische patiënten:

Postoperatieve misselijkheid en braken 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 aangeraden.

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

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 Zofran 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 geclassificeerd als slechte sparteïne-/debrisoquinemetaboliseerders 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.

4.3 Contra-indicaties

Vanwege meldingen van ernstige hypotensie en verlies van het bewustzijn wanneer Zofran tegelijk werd toegediend met apomorfinehydrochloride, is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ondansetron wordt grotendeels in de lever gemetaboliseerd. De hepatische klaring neemt af en de halfwaardetijd neemt toe bij patiënten met een verstoorde leverfunctie. Door geringe ervaring bij zulke patiënten is voorzichtigheid geboden bij de behandeling. De dagdosering moet bij deze patiënten worden aangepast (zie rubriek 4.2).

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.

Kruisovergevoeligheid tussen selectieve 5-HT_3-receptorantagonisten kan voorkomen; hiermee moet rekening worden gehouden indien bij een eerdere behandeling met een dergelijk middel een overgevoeligheidsreactie is opgetreden.

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.

Er zijn gevallen van myocardischemie gemeld bij patiënten die met ondansetron werden behandeld. Bij sommige patiënten traden, met name bij intraveneuze toediening, onmiddellijk na toediening van ondansetron symptomen op. Patiënten moeten op de tekenen en symptomen van myocardischemie worden gewezen.

Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten worden 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.

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

Pediatrische 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/m^2 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.

Hulpstoffen:
Zofran Stroop bevat sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.
Zofran Stroop bevat natriumbenzoaat, dat geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) kan verergeren.
Zofran Stroop bevat kleine hoeveelheden ethanol (alcohol), minder dan 3,75 mg per 5 ml stroop wat overeenkomt met minder dan 1 ml bier of 1 ml wijn.
Zofran Stroop bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml stroop, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.
Zofran Stroop bevat een zeer kleine hoeveelheden benzylalcohol (0.003 mg per 5 ml stroop). Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd 'gasping'-syndroom) bij jonge kinderen.

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).

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).

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.

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.

De opname van oraal toegediend ondansetron wordt niet beïnvloed door antacida.

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.

Borstvoeding

Er zijn geen humane gegevens over de uitscheiding van ondansetron in moedermelk. Onderzoek heeft aangetoond dat ondansetron wordt uitgescheiden in de moedermelk van ratten (zie rubriek 5.3). Om deze reden wordt aangeraden dat moeders die Zofran gebruiken geen borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van het gebruik van ondansetron op de vruchtbaarheid van mensen. Er is geen effect van Zofran op de vruchtbaarheid van proefdieren (zie rubriek 5.3).

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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 - < 1/10), soms (≥ 1/1.000 - < 1/100), zelden (≥ 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.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: "immediate type" overgevoeligheidsreacties, soms ernstig, inclusief anafylaxie*
Niet bekend: rash, pruritus

* Zie rubriek 4.4

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn
Soms: convulsies, bewegingsstoornissen (inclusief extrapiramidale reacties zoals dystonie, oculogyrische crisis en dyskinesie) zijn gemeld zonder definitief bewijs van blijvende klinische nasleep
Zelden: duizeligheid, voornamelijk tijdens snelle i.v. toediening

Oogaandoeningen

Zelden: voorbijgaande visusstoornissen (zoals wazig of dubbel zien) voornamelijk tijdens i.v. toediening
Zeer zelden: voorbijgaande blindheid voornamelijk tijdens i.v. toediening

Bij het merendeel van de gemelde gevallen verdween de blindheid binnen 20 minuten. De meeste patiënten hadden chemotherapeutische middelen gekregen, waaronder cisplatine. Sommige gevallen van voorbijgaande blindheid zijn gemeld als corticaal van oorsprong.

Hartaandoeningen*

Soms: aritmieën, pijn op de borst met en zonder ST-segmentdepressie, bradycardie
Zelden: QTc-prolongatie (inclusief Torsades de Pointes)
Niet bekend: myocardischemie

* Zie rubriek 4.4

Bloedvataandoeningen

Vaak: warmtegevoel of opvliegers
Soms: hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: hik

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: constipatie*
Zelden: diarree en buikpijn*

* Zie rubriek 4.4

Lever- en galaandoeningen

Soms: asymptomatische verhoging in leverfunctietesten*#

* Zie rubriek 4.4
# Deze verschijnselen zijn vaak gemeld bij patiënten die cisplatine chemotherapie ontvingen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: ernstige bulleuze huidreacties, waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: lokale i.v. injectieplaatsreacties
Niet bekend: oedeem

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

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

Behandeling
In gevallen waarbij een vermoeden van een overdosis bestaat dient passende symptomatische en ondersteunende therapie te worden gegeven, aangezien er geen antidotum tegen ondansetron bestaat. Het gebruik van ipecacuanha om een ondansetronoverdosering te behandelen wordt niet aanbevolen; patiënten zullen hier waarschijnlijk niet op reageren, gezien het anti-emetische effect van ondansetron zelf.

Pediatrische patiënten
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: 5-HT_3-receptorantagonisten, ATC-code: A04AA01

Werkingsmechanisme
Ondansetron is een sterk werkzame, zeer selectieve 5-HT_3-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-HT_3-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-HT_3-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.

Uit onderzoek is gebleken dat ondansetron het psychomotorisch functioneren niet verstoort en geen sederend effect heeft. Zofran heeft geen invloed op prolactineconcentraties in serum.

Het effect van ondansetron op het QTc-interval werd bepaald in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo- en actieve stof (moxifloxacine) 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 (CINV)
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/m^2 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.

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/m^2 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 ondansetronstroop 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 (PONV)
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 van PONV bij pediatrische patiënten (2-12 jaar) – respons rate 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; PP = Per-protocol populatie; ITT = *intent-to-treat* populatie

De plasmaprolactineconcentraties veranderen niet door ondansetron.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron zijn onveranderd na herhaalde dosering.

Absorptie
Na orale toediening wordt ondansetron geheel opgenomen uit het maagdarmkanaal en ondergaat het een first pass metabolisme. Na orale toediening van 8 mg wordt na ca. 1,5 uur een maximale plasmaconcentratie van 30 mg/ml bereikt. De blootstelling aan ondansetron neemt meer dan dosisproportioneel toe bij doseringen hoger dan 8 mg. Dit kan het gevolg zijn van een verzadigd first pass metabolisme bij hogere orale doseringen.
De gemiddelde biologische beschikbaarheid bij gezonde mannelijke vrijwilligers na toediening van een enkele 8 mg tablet bedraagt ongeveer 55 tot 60%. De absolute biologische beschikbaarheid van Zofran tabletten en stroop is gelijk. Zofran Zydis smelttabletten zijn bio-equivalent aan Zofran tabletten.

De biologische beschikbaarheid in aanwezigheid van voedsel is 17% hoger. Deze toename is niet significant.

Na i.v. toediening van ondansetron wordt een vergelijkbare systemische blootstelling bereikt.

Distributie
De binding aan plasma-eiwitten is 70 - 76%. Het fictieve verdelingsvolume bedraagt 2,5 l/kg.

Biotransformatie
Ondansetron wordt grotendeels in de lever gemetaboliseerd door verscheidene cytochroom P450-enzymen: CYP3A4, CYP1A2 en CYP2D6. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (2D6 ‘poor metaboliser’ fenotype) heeft geen effect op de ondansetron farmacokinetiek.

Eliminatie
De metabolieten worden uitgescheiden in de feces en in de urine. Minder dan 5% van het ondansetron wordt als onveranderde stof in de urine uitgescheiden.
De klaring bedraagt ongeveer 500 ml/min. De farmacokinetiek van ondansetron is in het algemeen lineair, met slechts geringe afwijkingen gedurende de accumulatiefase tot de steady-state.

De uiteindelijke halfwaardetijd van ondansetron is na orale of i.v. toediening ongeveer gelijk en bedraagt ongeveer 3 uur.

Bijzondere patiëntengroepen

Kinderen en adolescenten (vanaf 1 maand tot 17 jaar)
Pediatrische 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 hoger percentage aan totaal lichaamsvocht bij neonaten en zuigelingen en een groter distributievolume voor in water oplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatrische 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 leeftijdsgerelateerde veranderingen en is effectief in het normaliseren van systemische blootstelling bij pediatrische patiënten.

Tabel 4. Farmacokinetiek bij pediatrische patiënten in de leeftijd tussen 1 maand en 18 jaar

Onderzoek	Patiënten-populatie (intraveneuze dosis)	Leeftijd	N	AUC (ng.u/ml)	CL (l/u/kg)	Vd_{ss} (l/kg)	$T_{1/2}$ (u)
				Geometrisch gemiddelde			Gemiddelde
S3A40319[1]	Operatie (0,1 of 0,2 mg/kg)	1-4 maanden	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319[1]	Operatie (0,1 of 0,2 mg/kg)	5-24 maanden	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK[2,3]	Kanker/ operatie (0,15 mg/kg elke 4 uur/ 0,1 of 0,2 mg/kg)	1-48 maanden	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02[4]	Operatie (2 mg of 4 mg)	3-12 jaar	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Kanker (0,15 mg/kg elke 4 uur)	4-18 jaar	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Enkelvoudige intraveneuze dosis ondansetron: 0,1 of 0,2 mg/kg.
2 Populatie PK: 64% kankerpatiënten en 36% operatiepatiënten.
3 Geschatte populatie; AUC gebaseerd op dosis van 0,15 mg/kg.
4 Enkelvoudige intraveneuze dosis ondansetron: 2 mg (3-7 jaar) of 4 mg (8-12 jaar).

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 leeftijdsgerelateerd en was bij volwassenen lager dan bij zuigelingen en kinderen. De klaring was gewichtsgerelateerd, maar niet leeftijdsgerelateerd met uitzondering van zuigelingen van 1 tot 4 maanden oud. Het is moeilijk te concluderen of er een additionele reductie in klaring was die leeftijdsgerelateerd 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 na ondansetron i.v. injectie. Voor de injectievloeistof wordt specifieke doseringsinformatie verstrekt voor patiënten van 65-75 jaar en ouder dan 75 jaar. Voor de orale formuleringen is geen aangepast doseringsadvies nodig.

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 presystemisch metabolisme.

Patiënten met nierinsufficiëntie
Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 31-60 ml/min) zijn zowel de systemische klaring als het distributievolume gereduceerd, resulterend in een langere eliminatiehalfwaardetijd (tot 6,5 uur na i.v., tot 7,1 uur na orale toediening). Deze toename is niet klinisch significant. Een studie bij patiënten die hemodialyse ondergingen (creatinineklaring < 15 ml/min) toonde een onveranderde ondansetron farmacokinetiek (bestudeerd tussen dialyses in).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op speciale risico's voor de mens. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek naar herhaalde doseringstoxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Ondansetron en zijn metabolieten stapelen zich op in de melk van ratten. De melk/plasmaverhouding bedroeg 5,2:1.

In embryo-foetale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen en in een pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij ratten, waren er geen significante effecten van ondansetron op de maternale dieren, de ontwikkeling van het nageslacht en de voortplantingsfunctie. De doses waren ongeveer 6 tot 24 maal de maximale aanbevolen humane orale dosis, op basis van het lichaamsoppervlak.

Een onderzoek met gekloonde menselijke hartionenkanalen heeft aangetoond dat ondansetron de potentie heeft om de hartrepolarisatie via blokkade van de hERG kaliumkanalen te beïnvloeden bij klinisch relevante concentraties. Dosisafhankelijke QT-verlenging is waargenomen in een grondig QT-onderzoek bij menselijke vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zofran Stroop bevat: citroenzuur (E330), natriumcitraatdihydraat, natriumbenzoaat (E211), sorbitoloplossing (E420), aardbeiensmaakstof die propyleenglycol, ethanol en benzylalcohol bevat en gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Zofran Stroop moet rechtop worden bewaard.

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zofran Stroop: type 3 bruine glazen flacon à 50 ml met kinderveilige sluiting en maatlepeltje à 2,5 en 5 ml.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 19922.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 oktober 1996
Datum van laatste verlenging: 4 oktober 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024