

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 september 2022

Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron 8 PCH, filmomhulde tabletten 8 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ondansetron 8 PCH bevat 8 mg ondansetron als ondansetronhydrochloridedihydraat per filmomhulde tablet.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 177,6 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Gele, ovale, filmomhulde tablet met aan één zijde de inscriptie "8" en een breukstreep aan de andere kant. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie.
- Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken.

Kinderen en adolescenten

- Ondansetron is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie bij kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 17 jaar.
- Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij kinderen naar het gebruik van oraal toegediende ondansetron bij de preventie of behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken. Voor dit doel kan intraveneuze (IV) injectie worden aanbevolen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

Misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie en radiotherapie (CINV en RINV)

De mate van misselijkheid en braken als gevolg van de behandeling van kanker is afhankelijk van de dosering en combinaties van chemotherapie en radiotherapie die gebruikt worden. De toedieningsweg en dosering moet worden bepaald door de ernst van de emotogene uitdaging.

Volwassenen

De aanbevolen orale dosis is 8 mg, ingenomen 1-2 uur vóór chemotherapie of bestraling, gevolgd door 8 mg om de 12 uur gedurende maximaal 5 dagen.

Bij patiënten die behandeld worden met sterk emetogene chemotherapie, bijvoorbeeld hoge doses cisplatine, kan een enkele orale dosis van maximaal 24 mg ondansetron, ingenomen samen met 12 mg oraal dexamethasonnatriumfosfaat of equivalent, 1 tot 2 uur vóór chemotherapie worden gebruikt.

Na de eerste 24 uur kan orale behandeling met ondansetron worden voortgezet tot 5 dagen na een behandelingscyclus.

De aanbevolen orale dosering is 8 mg om tweemaal per dag in te nemen.

Pediatrische populatie (van 6 maanden tot 17 jaar)

De dosis bij CINV wordt bepaald gebaseerd op het totale lichaamsoppervlak (BSA) of gewicht (zie hieronder). In klinisch onderzoek bij pediatrie patiënten werd ondansetron door middel van een infuus gegeven, verdund met 25 tot 50 ml saline of een andere vergelijkbare infusievloeistof en werd het toegediend in niet minder dan 15 minuten. Op het gewichtsgebaseerde dosering resulteert in een hogere totale dagelijkse dosis in vergelijking met BSA-gebaseerde dosering.

Uit klinisch onderzoek zijn er geen gegevens beschikbaar over het gebruik van ondansetron ter preventie, vertraging of verlenging van CINV. Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken over het gebruik van ondansetron bij radiotherapie-geïnduceerd misselijkheid en braken bij kinderen.

Dosering gebaseerd op lichaamsoppervlakte

Ondansetron moet onmiddellijk toegediend worden voordat chemotherapie als een enkele intraveneuze dosis van 5 mg/m² wordt toegediend. De intraveneuze dosis moet niet hoger zijn dan 8 mg.

Een orale dosis kan 12 uur later worden ingenomen en kan tot 5 dagen later gebruikt worden (zie tabel 1).

De totale dosis mag de dosis voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

Tabel 1: BSA-gebaseerde dosering voor CINV (van 6 maanden tot 17 jaar)

BSA	Dag 1 ^{a,b}	Dagen 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² intraveneus <i>plus</i> 2 mg siroop na 12 uur	2 mg siroop elke 12 uur

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

≥ 0,6 m ² tot ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² intraveneus <i>plus</i> 4 mg siroop of tablet na 12 uur	4 mg siroop of tablet elke 12 uur
> 1,2 m ²	5 mg/m ² intraveneus of 8 mg intraveneus <i>plus</i> 8 mg siroop of tablet na 12 uur	8 mg siroop of tablet elke 12 uur

^a De intraveneuze dosis mag niet meer zijn dan 8 mg.

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

Dosering gebaseerd op het lichaamsgewicht

Gewichtsgebaseerd dosering resulteert in een hogere totale dosis in vergelijking met BSA-gebaseerde dosering.

Ondansetron moet onmiddellijk toegediend worden voordat de chemotherapie als enkele intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg wordt toegediend. De intraveneuze dosis moet niet hoger zijn dan 8 mg. Twee intraveneuze doses kunnen gegeven worden met een interval van 4 uur.

Een orale dosis kan 12 uur later worden ingenomen en kan tot 5 dagen later gebruikt worden (zie tabel 2).

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

Tabel 2: Gewichtgebaseerde dosering voor CINV (van 6 maanden tot 17 jaar)

Lichaamsgewicht	Dag 1 ^{a,b}	Dagen 2-6 ^b
≤ 10 kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg intraveneus bij een interval van 4 uur	2 mg siroop elke 12 uur
> 10 kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg intraveneus bij een interval van 4 uur	4 mg siroop of tablet elke 12 uur

^a De intraveneuze dosis mag niet meer zijn dan 8 mg.

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

Ouderen

Er is geen aanpassing van de orale dosering of frequentie van toedienen vereist.

Voor andere speciale patiëntengroepen, zie 'Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)'.

Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)

Volwassenen

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

Voor de preventie van PONV, is de aanbevolen orale dosering 16 mg, 1 uur voor aanvang van de anesthesie.

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

Voor de behandeling van aanwezige PONV is een intraveneuze toediening aanbevolen.

Pediatrische populatie (van 6 maanden tot 17 jaar)

Er zijn geen studies uitgevoerd over het orale gebruik van ondansetron bij de preventie of behandeling van PONV: een langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) wordt hier aanbevolen.

Er zijn geen gegevens bekend over de behandeling van PONV met ondansetron bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Ouderen

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

Patiënten met verminderde nierfunctie

Er heeft geen aanpassing van de dagelijkse dosering, het doseringsschema of de toedieningsweg plaats te vinden.

Patiënten met verminderde leverfunctie

De klaring van ondansetron is significant verminderd en de serum halfwaardetijd significant verhoogd bij patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis. Bij deze patiënten dient de totale dagdosering niet meer dan 8 mg te bedragen.

Patiënten met een slecht sparteïne/debrisoquine metabolisme

De eliminatie-halfwaardetijd van ondansetron is niet gewijzigd bij patiënten die behoren tot de groep van patiënten die sparteïne en debrisoquine slecht metaboliseren. Als gevolg hiervan zal bij deze patiënten herhaalde dosering niet leiden tot verandering van de concentratie van het geneesmiddel ten opzichte van patiënten in het algemeen. Er heeft geen aanpassing van de dagelijkse dosering of het doseringsschema plaats te vinden.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Gelijktijdig gebruik met apomorfine (zie rubriek 4.5).

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

Mag niet worden gebruikt bij kinderen met een lichaamsoppervlak van minder dan 0,6 m² of met een lichaamsgewicht tot 10 kg. Voor deze patiëntengroep zijn er meer geschikte doseringsvormen met een

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 september 2022

Bladzijde : 5

lager gehalte van de werkzame stof beschikbaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die overgevoelig zijn voor andere selectieve 5-HT₃-receptorantagonisten. Respiratoire effecten moeten symptomatisch worden behandeld en artsen moeten aandacht voor deze effecten hebben als voorloper van overgevoeligheidsreacties.

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

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

Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten worden gecorrigeerd voordat ondansetron wordt toegediend.

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 klinisch gerechtvaardigd is, wordt passende observatie van de patiënt geadviseerd.

Aangezien bekend is dat ondansetron de verblijftijd van voedsel in de darm verlengt, dienen patiënten met een subacute darmobstructie nauwkeurig te worden geobserveerd tijdens de behandeling.

Bij patiënten die adenotonsillaire chirurgie ondergaan kan de preventie van misselijkheid en braken met ondansetron occulte bloedingen maskeren. Deze patiënten dienen om deze reden nauwkeurig te worden opgevolgd na het gebruik van ondansetron.

Pediatrische patiënten

Kinderen die ondansetron gelijktijdig krijgen toegediend met hepatotoxische chemotherapeutische middelen dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden op verminderde leverfunctie.

Hulpstoffen

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 september 2022

Bladzijde : 6

glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens waaruit blijkt dat ondansetron het metabolisme versterkt dan wel remt van andere geneesmiddelen die mogelijk tegelijkertijd met ondansetron worden ingenomen. In specifiek onderzoek werden geen interacties gevonden met alcohol, temazepam, furosemide, tramadol, alfentanil, morfine, lignocaïne, thiopental of propofol.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door verschillende lever cytochroom P-450 enzymen: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Als gevolg van de verscheidenheid aan metabolische enzymen die in staat zijn om ondansetron te metaboliseren, wordt gewoonlijk de enzymremming of verminderde activiteit van een enzym (b.v. genetische deficiëntie van CYP2D6) gecompenseerd door andere enzymen wat zal resulteren in weinig tot geen significante verandering in de klaring of dosisbehoefte van ondansetron.

Het gebruik van ondansetron met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen kan resulteren in een additionele verlenging van het QT-interval. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. anthracyclines) kunnen het risico op aritmieën verhogen. Voorzichtigheid is geboden wanneer ondansetron gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of elektrolytenafwijkingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Apomorfine

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

Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine

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

Serotonerge geneesmiddelen (bijvoorbeeld 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 rubriek 4.4).

Tramadol

Gegevens uit kleine studies laten zien dat ondansetron het analgetische effect van tramadol kan verminderen.

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 7

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.

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

Borstvoeding

Onderzoek heeft aangetoond dat ondansetron wordt uitgescheiden in de moedermelk van dieren. Om deze reden wordt aangeraden dat moeders die ondansetron gebruiken geen borstvoeding geven.

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. Uit onderzoek is gebleken dat ondansetron psychomotorisch functioneren niet verstoort en geen sederend effect heeft. Geen schadelijke effecten bij dergelijke activiteiten worden voorspeld op grond van de farmacologie van ondansetron.

4.8 Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen

De frequenties van de hieronder genoemde bijwerkingen 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 ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen zijn in het algemeen vastgesteld door gegevens uit klinische studies. Er is rekening gehouden met de incidentie in placebogroepen. Zelden en zeer zelden

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 september 2022

Bladzijde : 8

voorkomende bijwerkingen zijn in het algemeen vastgesteld vanuit spontane postmarketinggegevens.

De volgende frequenties zijn schattingen bij de standaard aanbevolen doses ondansetron.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: acute overgevoeligheidsreacties, waarvan sommige ernstig en vergezeld van anafylaxie.

Anafylaxie kan fataal zijn. Er zijn ook overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die gevoelig waren voor andere selectieve 5-HT₃ antagonisten.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn.

Soms: toevallen, bewegingsstoornissen (inclusief extrapyramidale reacties zoals dystonische reacties, acute kritieke stoornissen van het oculomotorische systeem met zichtafwijkingen [oculogyre crisis] en dyskinesie)¹ die echter zonder bewezen klinische gevolgen bleef.

Zelden: duizeligheid, voornamelijk tijdens snelle intraveneuze toediening.

Oogaandoeningen

Zelden: voorbijgaande visuele verstoringen (zoals wazig zicht) voornamelijk tijdens intraveneuze toediening.

Zeer zelden: voorbijgaande blindheid voornamelijk na intraveneuze toediening².

Hartaandoeningen

Soms: aritmieën, pijn op de borst (met of zonder onderdrukking van het ST segment), bradycardie.

Zelden: QTc verlenging (inclusief Torsade de pointes).

Niet bekend: myocardischemie (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

Vaak: een warm gevoel hebben, blozen.

Soms: hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: hikken.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: constipatie.

Lever- en galaandoeningen

Soms: asymptomatische verhoging van leverfunctietesten³.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: toxische huiduitslag, waaronder toxische epidermale necrolyse.

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

- ¹ Geobserveerd zonder definitief bewijs van aanhoudende klinische verschijnselen.
- ² De meerderheid van de gerapporteerde gevallen van blindheid verdwijnen binnen 20 minuten. Het grotendeel van de patiënten hadden chemotherapeutische middelen ontvangen, waaronder ook cisplatine. Sommige gevallen van voorbijgaande blindheid die gemeld zijn waren van corticale oorsprong.
- ³ Deze gebeurtenissen zijn vaak voorgekomen bij patiënten die chemotherapie kregen met cisplatine.

Pediatrische patiënten

De profielen van bijwerkingen gezien bij kinderen en adolescenten waren vergelijkbaar als 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 weinig ervaring met een overdosering met ondansetron. In het grotendeel van de gevallen waren de symptomen gelijk aan de symptomen die gemeld waren bij het gebruik van de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.8). Symptomen die gemeld werden zijn visuele stoornissen, ernstige constipatie, hypotensie, en vasovagale periode met kortstondig tweedegraads AV blok.

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

Beheersing

In alle gevallen waarbij een vermoeden van een overdosis bestaat dient passende symptomatische en ondersteunende therapie te worden gegeven, aangezien er geen antidotum tegen ondansetron bestaat.

Verdere maatregelen dienen te worden genomen zoals klinisch geïndiceerd of zoals aanbevolen door de spoedeisende hulp.

Het gebruik van ipecacuanha om een overdosis met ondansetron te behandelen is niet aanbevolen, omdat de patiënten waarschijnlijk er niet op reageren als gevolg van de anti-emetische werking van ondansetron zelf.

Pediatrische patiënten

Pediatrische gevallen van serotoninesyndroom zijn gemeld na onopzettelijke orale overdosering met ondansetron (geschatte overschrijding van 4 mg-kg) bij kinderen tussen de 12 maanden en 2 jaar.

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 september 2022

Bladzijde : 10

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een sterk werkzame, zeer selectieve 5-HT₃-receptor-antagonist. 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 in de dunne darm, hetgeen een braakreflex veroorzaakt door activering van afferente zenuwvezels via 5-HT₃-receptoren. Ondansetron voorkomt het ontstaan van deze reflex. Activatie van afferente zenuwvezels kan ook 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 te bevinden. Het werkingsmechanisme bij postoperatieve misselijkheid en braken is niet bekend, maar berust mogelijk op een soortgelijk principe.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een pharmaco-psychologisch onderzoek met vrijwilligers vertoonde ondansetron geen sederend effect.

QT verlenging

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

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 11

patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m² i.v. + na 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 tweemaal daags 4 mg ondansetronstroop gedurende 3 dagen. De volledige controle van emesis was op de zwaarste dag van de chemotherapie 49% (5 mg/m² i.v. + ondansetron) en 41% (0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o.). Na de chemotherapie kregen beide groepen tweemaal daags 4 mg ondansetronstroop gedurende 3 dagen. Er was geen verschil in algehele incidentie of aard van de bijwerkingen tussen de beide behandelgroepen.

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 met 2-4 mg dexamethason p.o.
- 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.

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 > 44 weken, gewicht > 3 kg). De proefpersonen zouden een chirurgische ingreep ondergaan onder algehele anesthesie en hadden een ASA-klasse < 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 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

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 september 2022

Bladzijde : 12

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 postoperatieve misselijkheid en braken bij pediatrische patiënten - behandelingsrespons over 24 uur

Studie	Eindpunt	Ondansetron %	Placebo %	P-waarde
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Geen misselijkheid	64	51	0,004
S3GT11	Geen braken	60	47	0,004

CR= geen emetische episoden, verlichting of terugtrekking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De gemiddelde biologische beschikbaarheid bij gezonde vrijwilligers na toediening van een enkele tablet van 8 mg is ongeveer 55-60%. Piektoplasmaconcentraties worden ongeveer 1,6 uur na een orale dosis bereikt. Er is geen directe correlatie tussen plasmaspiegels en anti-emetisch effect.

Distributie

De binding aan plasma-eiwitten (*in vitro*) is 70 tot 76%.

Biotransformatie

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door verscheidene hepatische cytochroom P450-isoenzymen - CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Een tekort aan het enzym CYP2D6 (debrisoquine polymorfisme) heeft geen effect op de ondansetron farmacokinetiek. De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron blijven onveranderd bij herhaalde toediening.

Eliminatie

Klaring van ondansetron vindt voornamelijk plaats via hepatische metabolisme. De metabolieten worden uitgescheiden in de urine en feces. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 3 uur.

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 september 2022

Bladzijde : 13

Speciale patiëntengroepen

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

Bij kinderen van 1 tot 4 maanden (n=19) die chirurgie ondergaan was de gewichtsgenormaliseerde klaring ongeveer 30% langzamer in vergelijking met patiënten van 5 tot 24 maanden (n=22), maar hetzelfde in vergelijking de patiënten van 3 tot 12 jaar. De halfwaardetijd in de patiëntpopulatie van 1 tot 4 maanden was ongeveer 6,7 uur in vergelijking met 2,9 uur bij patiënten van 5-24 maanden en 3-12 jaar. De verschillen in farmacokinetische parameters in de patiëntenpopulatie van 1 tot 4 maanden kan verklaard worden aan de hand van het hogere percentage van de totale lichaamsvocht in neonaten en kinderen en een hoger distributievolume voor wateroplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij kinderen van 3 tot 12 jaar die electieve chirurgie ondergaan met algemene chirurgie waren de absolute waarden van klaring en distributievolume verlaagd in vergelijking met de waarden bij volwassenen. Beide parameters stegen lineair met het gewicht en bij de 12-jarige kwamen de waarden overeen met die van jongvolwassenen. Wanneer de klaring en het distributievolume waarden normaliseerden ten opzichte van het lichaamsgewicht waren de waarden van deze parameters gelijk tussen de verschillende leeftijden van de populatiegroepen. Het gebruik van gewichtsgebaseerde dosering compenseerde voor alle leeftijdgerelateerde veranderingen en is effectief in het normaliseren van systemische blootstelling bij kinderen.

Farmacokinetische populatie analyse is gedaan bij 428 personen (kankerpatiënten, patiënten die chirurgie ondergaan, gezonde vrijwilligers) in de leeftijd van 1 maand tot 44 jaar na intraveneuze toediening van ondansetron. Gebaseerd op deze analyse is de systemische blootstelling (AUC) van ondansetron gevolgd door orale of IV dosering in kinderen en adolescenten vergelijkbaar met volwassenen, behalve bij de baby's van 1 tot 4 maanden. Het volume is gerelateerd aan de leeftijd en was lager bij volwassenen dan bij baby's en kinderen. De klaring was gerelateerd aan het gewicht, maar niet aan de leeftijd, behalve bij de baby's van 1 tot 4 maanden. Het is moeilijk te concluderen of er een additionele reductie in klaring was die leeftijds-gerelateerd was bij baby's van 1 tot 4 maanden of dat dit gewoon een variabele was vanwege het lage aantal deelnemers dat in deze leeftijdsgroep is bestudeerd. Omdat de patiënten jonger dan 6 maanden alleen een enkele dosis voor postoperatieve misselijkheid en braken krijgen toegediend, is de daling van de 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 tot ongeveer 5 uur 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 om een andere doseringsaanbeveling voor ouderen te ondersteunen.

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

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Datum : 9 september 2022

Bladzijde : 14

intraveneuze toediening wordt specifieke doseringsinformatie verstrekt voor patiënten ouder dan 65 jaar en voor patiënten ouder dan 75 jaar (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een matige verminderde nierwerking (creatinine klaring 15-60 ml/min) namen zowel de systemische klaring als het verdelingsvolume af na IV toediening van ondansetron, wat resulteert in een lichte, maar klinische niet-significante toename van de eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). Een studie bij patiënten met ernstig verminderde werking van de nieren waarbij regelmatig hemodialyse werd toegepast (bestudeerd tussen de dialyses), vertoonde geen veranderingen in de farmacokinetiek van ondansetron.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met ernstige verminderde werking van de lever, is de systemische klaring van ondansetron duidelijk verlaagd, resulterend in verlengde eliminatiehalfwaardetijden (15-32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid van nagenoeg 100% als gevolg van een afgenomen pre-systemisch metabolisme.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Reproductietoxiciteitsstudies

Reproductietoxiciteitsstudies met ratten en konijnen brachten geen aanwijzingen aan het licht voor een schadelijk effect voor de foetus wanneer ondansetron werd toegediend tijdens de organogenese met respectievelijk ongeveer 6- en 24-voud van de maximaal aanbevolen orale dosis voor de mens van 24 mg/dag, gebaseerd op het lichaamsoppervlak.

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 maternale gewichtstoename bij de konijnen, waren er geen significante effecten van ondansetron op de maternale dieren 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 maximale aanbevolen humane orale dosis van 24 mg/dag, op basis van 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 het nest. Met uitzondering van een lichte afname van de maternale gewichtstoename, 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 maximale aanbevolen humane orale dosis van 24 mg/dag op basis van het lichaamsoppervlak.

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

Ondansetron en zijn metabolieten hopen zich op in de melk van ratten, de melk/plasma verdeling was 5,2 : 1.

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.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Natriumzetmeelglycolaat (type A)
Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd zetmeel (mais)
Magnesiumstearaat

Coating

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Macrogol 6000
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

Transparant en wit opaak PVC/PVdC aluminium blisterverpakkingen.

ONDANSETRON 8 PCH
filmomhulde tabletten

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 9 september 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

Ondansetron 8 PCH is verpakt in blisterverpakkingen à 2, 4, 5, 6, 9, 10, 15, 18, 30, 50, 100 en 500 tabletten en in ziekenhuisverpakkingen (EAV) à 10x1 en 50x1 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

RVG 31840

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 maart 2006

Datum van laatste verlenging: 9 juni 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1 t/m 4.5 en 4.7 t/m 5.3: 21 juli 2022

0922.22v.LD