

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat:

ondansetron hydrochloride dihydraat overeenkomend met 2 mg ondansetron.

Elke ampul van 2 ml bevat 4 mg ondansetron

Elke ampul van 4 ml bevat 8 mg ondansetron

Hulpstoffen met bekend effect:

1 ml oplossing voor injectie bevat 3,34 mg natrium als natriumcitraatdihydraat en natriumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere en kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

- Preventie en behandeling van door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken (CINV/RINV)
- Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV).

Pediatrische patiënten

- Behandeling van door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken (CINV) bij kinderen ≥ 6 maanden
- Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV) bij kinderen ≥ 1 maand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ondansetron is beschikbaar voor oraal, parenteraal en rectaal gebruik zodat de toedieningsweg en dosering kunnen worden gevarieerd. Dit product is echter uitsluitend voor intraveneus of intramusculair gebruik.

Dosering

Door chemotherapie en radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken

De mate van de emetogene werking van een kankerbehandeling is afhankelijk van het gebruikte doserings- en behandelingsschema en de specifieke combinatie van chemo- en radiotherapie. De keuze van het doseringsschema moet worden bepaald op grond van de mate van emetogeniciteit.

Volwassenen

Het doseringsbereik van ondansetron oplossing voor injectie ligt tussen de 8 en 32 mg per dag en de dosering moet worden bepaald zoals hieronder wordt aangegeven.

- Emetogene chemo- en radiotherapie

De aanbevolen intraveneuze of intramusculaire dosis ondansetron is 8 mg, toegediend door middel van een langzame intraveneuze injectie in minimaal 30 seconden of door middel van een kortdurend infuus van 15 minuten direct voor de behandeling.

Orale of rectale behandeling wordt aanbevolen om vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur te voorkomen.

- Zeer emetogene chemotherapie

Ondansetron blijkt even werkzaam te zijn bij de volgende intraveneuze of intramusculaire doseringsschema's gedurende de eerste 24 uur van chemotherapie:

- Ondansetron kan worden toegediend als een enkelvoudige dosis van 8 mg door middel van een intramusculaire of langzame intraveneuze injectie onmiddellijk voor de chemotherapie.
- Doseringen van boven de 8 mg tot maximaal 16 mg ondansetron mogen alleen worden verdund in 50-100 ml van een natriumchlorideoplossing van 9 mg/ml (0.9% g/v) of een andere verenigbare infusievloeistof (voor verenigbaarheid met oplossingen voor infusie, zie rubriek 6.6) en moeten worden geïnfundeerd in minimaal 15 minuten. Er mag geen enkelvoudige dosis van hoger dan 16 mg worden gegeven vanwege een dosisafhankelijke verhoging van het risico op QT verlenging (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).
- Voor behandeling van een sterk emetogene chemotherapie kan een dosis van 8 mg ondansetron worden toegediend door middel van een langzame intraveneuze injectie in minimaal 30 seconden of door middel van een intramusculaire injectie, of door middel van een kortdurend intraveneus infuus gedurende 15 minuten onmiddellijk voor de chemotherapie, gevolgd door 2 verdere intraveneuze of intramusculaire doses van 8 mg met een tussenpoos van minimaal 4 uur.

Bij zeer emetogene chemotherapie kan de werkzaamheid van ondansetron verhoogd worden door de toediening van een enkelvoudige intraveneuze dosis van 20 mg dexamethasonnatriumfosfaat voorafgaand aan de chemotherapie.

Orale of rectale behandeling wordt aanbevolen om vertraagd braken of langdurig braken na de eerste 24 uur te voorkomen.

Pediatrische patiënten: CINV bij kinderen $\geq$ 6 maanden en jongeren tot 18 jaar

De dosis voor CINV kan worden berekend op basis van het lichaamsoppervlak (BSA) of het gewicht – zie hieronder. In pediatrie klinische onderzoeken is ondansetron toegediend door middel van intraveneuze infusie waarbij het was verdund in 25 tot 50 ml fysiologisch zout of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6: Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies) en werd geïnfundeerd in minimaal 15 minuten. Dosering op basis van gewicht leidt tot een hogere totale dagelijkse dosis dan dosering op basis van BSA (rubrieken 4.4. en 5.1).

De ondansetroninjectie dient te worden verdund in 5 % glucose of 0,9 % natriumchlorideoplossing of in een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en intraveneus te worden geïnfundeerd in minimaal 15 minuten.

Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot het gebruik van ondansetron voor de preventie van vertraagde of langdurige CINV bij kinderen. Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken beschikbaar met betrekking tot het gebruik van ondansetron voor door radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken bij kinderen.

Dosering op basis van BSA:

Ondansetron dient onmiddellijk vóór de chemotherapie te worden toegediend als een enkele intraveneuze dosis van 5 mg/m². De intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

De orale toediening kan twaalf uur later worden aangevangen en kan gedurende max. 5 dagen worden voortgezet (Tabel 1).

De totale dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

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

BSA	Dag 1 ^(a,b)	Dagen 2-6 ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg orale vloeistof na 12 uur	2 mg orale vloeistof om de 12 uur
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg orale vloeistof of tablet na 12 uur	4 mg orale vloeistof of tablet om de 12 uur
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. of 8 mg i.v. plus 8 mg orale vloeistof of tablet na 12 uur	8 mg orale vloeistof of tablet om de 12 uur

a De intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

b De totale dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen

Dosering volgens lichaamsgewicht:

Dosering op basis van gewicht leidt tot hogere totale dagelijkse doses in vergelijking tot dosering op basis van BSA (rubrieken 4.4. en 5.1).

Ondansetron dient onmiddellijk vóór de chemotherapie te worden toegediend als een enkele intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg. De intraveneuze dosis mag niet meer bedragen dan 8 mg. Er mogen twee volgende intraveneuze doses worden toegediend met tussenperiodes van 4 uur. De totale dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

De orale toediening kan twaalf uur later worden aangevangen en kan gedurende max. 5 dagen worden voortgezet (Tabel 2).

Tabel 2: Op BSA gebaseerde dosering voor chemotherapie - Kinderen $\geq$ 6 maanden en adolescenten

Gewicht	Dag 1 ^(a,b)	Dagen 2-6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg om de 4 uur	2 mg orale vloeistof om de 12 uur
$> 10 \text{ kg}$	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg om de 4 uur	4 mg orale vloeistof of tablet om de 12 uur

a De intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

b De totale dagelijkse dosis mag niet meer bedragen dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

Oudere patiënten

Alle intraveneuze doseringen moeten worden verdund in 50-100 ml fysiologisch zout of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en geïnfundeerd in niet minder dan 15 minuten.

Bij patiënten van 65 jaar tot 74 jaar kan het doseringsschema voor volwassenen worden gevolgd.

Bij patiënten van 75 jaar of ouder mag de aanvankelijke intraveneuze dosis van ondansetron niet hoger zijn dan 8 mg. De aanvankelijke dosis van 8 mg kan worden gevolgd door twee verdere intraveneuze doses van 8 mg die met een minimale tussenpoos van 4 uur moeten worden gegeven (zie rubriek).

Zie ook “Speciale patiëntengroepen”.

Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)

Volwassenen

Preventie van PONV

Voor de preventie van PONV is de aanbevolen dosering van een injectie met ondansetron een eenvoudige dosis van 4 mg door middel van een intramusculaire of langzame intraveneuze injectie die wordt toegediend bij de inductie van de anesthesie.

Behandeling van vastgestelde PONV

Voor de behandeling van vastgestelde PONV wordt een enkelvoudige dosis van 4 mg door middel van een intramusculaire of langzame intraveneuze injectie aanbevolen.

Pediatrische patiënten: kinderen ≥ 1 maand en jongeren tot 18 jaar

- Preventie van PONV
Voor de preventie van PONV bij pediatrische patiënten bij wie een chirurgische ingreep werd uitgevoerd onder algemene verdoving, kan een enkele dosis ondansetron worden toegediend door langzame intraveneuze injectie (minimaal 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg, ofwel voor, ofwel na inductie van de anesthesie.
- Behandeling van PONV na een operatie
Voor de behandeling van PONV bij pediatrische patiënten bij wie een chirurgische ingreep werd uitgevoerd onder algemene verdoving, kan een enkele dosis ondansetron worden toegediend door langzame intraveneuze injectie (minimaal 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg.

Oudere patiënten

Er is weinig ervaring met het gebruik van ondansetron ter preventie en behandeling van PONV bij ouderen. Ondansetron wordt echter goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar die chemotherapie krijgen.

Zie ook “Speciale patiëntengroepen”.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Er is geen aanpassing van de dagelijkse dosering, de toedieningsfrequentie of de toedieningsweg vereist.

Patiënten met leverfunctiestoornissen

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

Patiënten met een langzame sparteïne/debrisoquine metabolisatie

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is niet gewijzigd bij patiënten met een langzame metabolisatie van sparteïne en debrisoquine. Als gevolg hiervan zal bij deze patiënten na herhaalde toediening de concentratie van het geneesmiddel niet anders zijn dan bij de algemene populatie. Er is geen aanpassing van de dagelijkse dosis of toedieningsfrequentie vereist.

Wijze van toediening

Intraveneus of intramusculair gebruik.

Voor intraveneuze of intramusculaire injectie of voor intraveneuze infusie na verdunning.

Voor instructies over verdunning van het product voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ondansetron of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdig gebruik met apomorfine (zie rubriek 4.5).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij patiënten die reeds een overgevoeligheid voor andere 5-HT₃-receptor antagonistenvertoonden.

Omdat van ondansetron bekend is dat het de passagetijd in de dikke darm verlengt, moeten patiënten die tekenen van subacute darmobstructie vertonen na de toediening nauwlettend gevolgd worden.

De symptomen van een verstoorde ademhaling moeten worden behandeld en klinici moeten er in het bijzonder op bedacht zijn dat het de eerste verschijnselen van een overgevoeligheidsreactie kunnen zijn.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke manier (zie klinische farmacologie). Daarnaast zijn er bij patiënten die ondansetron gebruiken postmarketingrapporten van gevallen van torsade de pointes gerapporteerd. Gebruik geen ondansetron bij patiënten met het aangeboren lange-QT-syndroom. Ondansetron moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die verlenging van de QTc hebben of bij wie die op kan treden, inclusief patiënten met elektrolytstoornissen, congestief hartfalen, bradyaritmieën of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die tot QT-verlenging of elektrolytstoornissen leiden. Zie rubriek 4.5.

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 voorafgaand aan toediening van ondansetron.

Er zijn postmarketingrapporten waarin patiënten met het serotoninesyndroom worden beschreven (inclusief veranderde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Bij gelijktijdige klinisch gerechtvaardigde behandeling met ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen is het aan te raden de patiënt afdoende te observeren.

Bij patiënten die een operatie aan de neus- of tongamandelen moeten ondergaan kan ondansetron, toegediend ter preventie van misselijkheid en braken, bloedingen verbergen. Daarom moeten deze patiënten nauwlettend gevolgd worden na de toediening van ondansetron.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten die ondansetron krijgen in combinatie met hepatotoxische chemotherapeutica dienen nauwlettend te worden opgevolgd voor een verminderde leverfunctie.

CINV

Bij het berekenen van de dosis op basis van mg/kg en toediening van drie doses met tussenperioden van 4 uur, is de totale dagelijkse dosis hoger dan bij toediening van een enkele dosis van 5 mg/m² gevolgd door een orale dosis. De comparatieve efficiëntie van deze twee verschillende doseerschema's werd niet onderzocht in klinische studies. Vergelijking tussen onderzoeken indiceert een gelijkaardige efficiëntie voor beide doseerschema's (rubriek 5.1).

Dit geneesmiddel bevat 3,34 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,2% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen aanwijzingen dat ondansetron het metabolisme van andere geneesmiddelen die er vaak gelijktijdig mee worden toegediend, versnelt of vertraagt. In specifieke onderzoeken is aangetoond dat er geen interactie is van ondansetron met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol (metabolisering), morfine, lidocaïne, propofol of thiopental.

Tramadol

De analgetische werking van tramadol komt deels via een serotonineafhankelijk mechanisme tot stand. Men vermoedt dat ondansetron van invloed is op deze analgetische werking omdat het een 5HT₃-receptorantagonist is. Bovendien wijzen gegevens uit kleine studies erop dat ondansetron het analgetisch effect van tramadol kan verminderen.

Geneesmiddelen die het cytochroom P450 remmen

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door verschillende cytochroom-P-450-enzymen in de lever: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Aangezien meerdere metabolische enzymen ondansetron kunnen metaboliseren zal enzyminhibitie of de reductie van de activiteit van een enzym (bijv. genetische deficiëntie van CYP2D6) normaal gecompenseerd worden door andere enzymen. Dit resulteert in weinig of geen significante verandering van de totale klaring of de dosisvereisten.

Inducers van CYP3A4

Bij patiënten die behandeld worden met krachtige inducers van CYP3A4 (bijv. fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) was de orale klaring van ondansetron toegenomen en waren de bloedconcentraties van ondansetron verminderd.

QT-verlengende geneesmiddelen (bijv. anthracyclinen)

Gebruik van ondansetron met QT-verlengende geneesmiddelen kan leiden tot additionele QT-verlenging. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen bv. anthracyclines (zoals doxorubicine, daunorubicine of trastuzumab), antibiotica (zoals erytromycine of ketoconazol), antiaritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol of timolol) kan het risico op aritmieën vergroten (rubriek 4.4).

Serotonerge geneesmiddelen (inclusief SSRI's en SNRI's)

Er zijn postmarketingrapporten waarin patiënten met het serotoninesyndroom worden beschreven (inclusief veranderde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief SSRI's en SNRI's). (Zie Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Apomorfine

Op grond van rapporten over ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies bij toediening van ondansetron met apomorfinehydrochloride is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

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

Testen hebben aangetoond dat ondansetron in de moedermelk van zogende dieren overgaat (zie rubriek 5.3). Het verdient dus aanbeveling de borstvoeding stop te zetten als ondansetron wordt toegediend.

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

Psychomotorische testen wijzen er niet op dat ondansetron een negatieve invloed heeft op het functioneren of dat het een sedatief effect heeft. Op grond van de farmacologie van ondansetron zijn geen nadelige effecten op deze activiteiten te verwachten. Ondansetron heeft derhalve geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende frequentie terminologie wordt gebruikt:

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 (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Of een bijwerking zeer vaak, vaak of soms optreedt, is in het algemeen bepaald op grond van gegevens uit klinische onderzoeken die zijn verkregen met het princeps geneesmiddel. In deze onderzoeken werd de frequentie van bijwerkingen bij de placebo in aanmerking genomen. Of een bijwerking zelden of zeer zelden optreedt, is in het algemeen bepaald op grond van postmarketinggegevens die in ongecontroleerde omstandigheden voor het princeps geneesmiddel zijn verkregen.

De volgende frequenties gelden naar schatting bij de gebruikelijke aanbevolen doseringen van ondansetron.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Onmiddellijke overgevoelighedsreacties, waarvan sommige ernstig, inclusief anafylaxie. Anafylaxie kan fataal zijn.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Soms: Stoornissen met onwillekeurige bewegingen zoals extrapiramidale reacties bijv. oculogyrische crisis / dystonische reacties en dyskinesie zonder echt bewijs voor blijvende klinische gevolgen en epileptische aanvallen (bijv. epileptische spasmen) zijn waargenomen hoewel er geen farmacologisch mechanisme bekend wat kan verklaren dat ondansetron deze effecten zou kunnen veroorzaken.

Zelden: Duizeligheid gedurende snelle intraveneuze toediening

Psychische stoornissen

Zeer zelden: Depressie

Oogaandoeningen

Zelden: Voorbijgaande visusstoornissen (bijv. troebel zien), voornamelijk bij snelle intraveneuze toediening.

Zeer zelden: Voorbijgaande blindheid, voornamelijk bij intraveneuze toediening. Bij de meerderheid van de gemelde gevallen van blindheid was de blindheid binnen 20 minuten verdwenen. De meeste patiënten werden behandeld met chemotherapeutische middelen, waaronder cisplatine. Bij sommige gemelde gevallen van voorbijgaande blindheid werd een corticale oorzaak opgegeven.

Hartaandoeningen

Soms: Pijn in de borst met of zonder ST-segment depressie, cardiale aritmieën en bradycardie. Hartaritmieën kunnen in sommige gevallen fataal zijn.

Zelden: QTc-verlenging (waaronder torsade de pointes).

Niet bekend: Myocardischemie (zie rubriek 4.4)

Bloedvataandoeningen:

Vaak: Sensaties van rood aanlopen en warmteontwikkeling
Soms: Hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hikken

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Van ondansetron is bekend dat de passagetijd in de dikke darm verlengd kan worden en dat het bij sommige patiënten constipatie kan veroorzaken.

Lever- en galaandoeningen:

Soms: Asymptomatische stijgingen van leverfunctietesten werden waargenomen. Deze reacties werden veelvuldig waargenomen bij patiënten die chemotherapie met cisplatine ondergingen.

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: Overgevoeligheidsreacties rondom de injectieplaats (bijv. huiduitslag, urticaria, jeuk).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Locale reacties op de plaats van toediening

Pediatrische patiënten

Het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met dat van 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb - Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Symptomen

Er is weinig ervaring met overdosering van ondansetron. In de meerderheid van de gevallen leken de symptomen op de symptomen die al gemeld waren bij patiënten die werden behandeld met de aanbevolen doseringen. (zie rubriek 4.8). Verschijnselen die zijn gemeld zijn visusstoornissen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale reactie met een kortstondig tweede graads AV-blok. In alle gevallen verdwenen de symptomen volledig. Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke manier. ECG-bewaking is aan te bevelen in gevallen van overdosering.

Pediatrische patiënten

Pediatrische gevallen in overeenstemming met 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.

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum voor overdosering van ondansetron. Daarom moet, in alle gevallen waarbij een vermoeden van een overdosis bestaat, geschikte symptomatische en ondersteunende behandeling gegeven worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Anti-emetica en middelen tegen nausea, serotonine (5HT₃) antagonisten, ATC-Code: A04AA01

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve 5-hydroxytryptamine receptor 3 (5HT₃) antagonist. Het exacte werkingsmechanisme bij de behandeling van misselijkheid en braken is niet bekend.

Chemotherapeutica en radiotherapie kunnen leiden tot het vrijkomen van 5HT in de dunne darm, hetgeen een braakreflex veroorzaakt door activering van de vagale afferente zenuwbanen door middel van 5HT₃-receptoren. Ondansetron blokkeert het ontstaan van deze reflex. Activering van vagale afferente zenuwbanen kan ook zorgen voor het vrijkomen van 5HT in de area postrema, gelokaliseerd onderin de vierde ventrikel, hetgeen daardoor ook braken via een centraal mechanisme kan veroorzaken. De werking van ondansetron bij de behandeling van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie is waarschijnlijk het gevolg van de blokkade van 5HT₃-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 als bij cytotoxisch geïnduceerde misselijkheid en braken. Ondansetron heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van prolactine.

Farmacodynamische effecten

De functie van ondansetron bij de behandeling van door opiaten veroorzaakt braken is nog niet vastgesteld.

Het effect van ondansetron op de QTc-tijd werd geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde placebo- en positief (moxifloxacin) gecontroleerde crossoverstudie bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. Ondansetrondoses omvatten 8 mg en 32 mg, gedurende 15 minuten intraveneus geïnfundeerd. Bij de hoogste geteste dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde verschil (bovengrens van 90% BI) in QTcF ten opzichte van placebo na basislijncorrectie 19,6 (21,5) msec. Bij de lagere geteste dosis van 8 mg was het maximale gemiddelde verschil (bovengrens van 90% BI) in QTcF ten opzichte van placebo na basislijncorrectie 5,8 (7,8) msec. In deze studie waren er geen QTcF-metingen hoger dan 480 msec en geen QTcF-verlenging was hoger dan 60 msec. Bij de gemeten electrocardiografische PR- of QRS-intervallen werden geen significante veranderingen waargenomen.

Pediatrische patiënten:

CINV

De doeltreffendheid van ondansetron voor de controle van emesis en misselijkheid geïnduceerd door kanker-chemotherapie werd geëvalueerd in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij 415 patiënten van 1 tot 18 jaar (S3AB3006). Op de dagen van de chemotherapie kregen de patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m² intraveneus + ondansetron 4 mg oraal na 8-12 uur, ofwel ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus + placebo oraal na 8-12 uur. Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron orale vloeistof tweemaal per dag gedurende 3 dagen. De volledige controle van emesis op de zwaarste dag van de chemotherapie was 49 % (5 mg/m² intraveneus + ondansetron 4 mg oraal) en 41 % (0,45 mg/kg intraveneus + placebo oraal). Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron orale vloeistof tweemaal per dag gedurende 3 dagen.

Er was geen verschil in de algemene frequentie of in de aard van de bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (S3AB4003) bij 438 patiënten van 1 tot 17 jaar vertoonde 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 in combinatie met 2-4 mg dexamethasone oraal.

- 71 % van de patiënten wanneer ondansetron als orale vloeistof werd toegediend in een dosis van 8 mg + 2-4 mg dexamethasone oraal op de dagen van de chemotherapie.

Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron orale vloeistof tweemaal per dag gedurende 2 dagen.

Er was geen verschil in de algemene frequentie of in de aard van de bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

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

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

PONV

De doeltreffendheid van een enkele dosis ondansetron voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 670 kinderen van 1 tot 24 maanden (postconceptuele leeftijd ≥ 44 weken, gewicht ≥ 3 kg). De opgenomen proefpatiënten dienden een electieve chirurgische ingreep onder algemene verdoving te ondergaan en hadden een ASA status ≤ III. Er werd één enkele dosis ondansetron 0,1 mg/kg toegediend binnen de vijf minuten na inleiding van de anesthesie. De verhouding aan patiënten die ten minste één emetische episoden ervoeren gedurende de 24-uren durende beoordelingsperiode (ITT) was groter voor patiënten die placebo kregen dan voor patiënten die ondansetron kregen (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Er werden vier dubbelblinde, placebogecontroleerde studies uitgevoerd bij 1469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (2 tot 12 jaar) die een algemene verdoving dienden te ondergaan. De patiënten werden gerandomiseerd tot ofwel een enkele intraveneuze dosis ondansetron (0,1 mg/kg voor pediatrie patiënten van maximaal 40 kg, 4 mg voor pediatrie patiënten van meer dan 40 kg; aantal patiënten is = 735), ofwel placebo (aantal patiënten = 734). Het onderzoeksgeneesmiddel werd toegediend gedurende ten minste 30 seconden, onmiddellijk voor of na inleiding van de anesthesie. Ondansetron was duidelijk meer doeltreffend dan placebo in het voorkomen van misselijkheid en braken. De resultaten van deze studies zijn samengevat in Tabel 3.

Tabel 3 Preventie en behandeling van PONV bij kinderen – 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 periode van braken, geen noodmedicatie en geen staken van de behandeling

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron veranderen niet bij herhaalde toediening. Een geen direct verband tussen de plasmaconcentratie en het anti-emetisch effect is niet vastgesteld.

Absorptie

Na orale toediening wordt ondansetron passief geheel opgenomen vanuit het maagdarmsstelsel en ondergaat een first-pass metabolisme (biologische beschikbaarheid bedraagt $\pm 60\%$). Piekplasmaconcentraties van ongeveer 30 ng/ml worden ongeveer 1,5 uur na het toedienen van een dosis van 8 mg bereikt. Bij doses boven de 8 mg is de systemische opname van ondansetron van de dosis meer dan evenredig; dit kan wijzen op enige afname van het first-pass metabolisme bij hogere orale dosis. De biologische beschikbaarheid, na orale toediening, is licht verhoogd in aanwezigheid van voedsel maar wordt niet beïnvloed door antacida.

Een intraveneuze infusie van 4 mg ondansetron, toegediend gedurende 5 minuten, resulteert in piekplasmaconcentraties van ongeveer 65 ng/ml. Piekplasmaconcentraties van ongeveer 25 ng/ml worden binnen 10 minuten na intramusculaire injectie bereikt.

Distributie

De beschikbaarheid van ondansetron na orale, intramusculaire (IM) en intraveneuze (IV) toediening is vergelijkbaar met een steady state distributievolume van 140 liter. Na IM en IV toediening van ondansetron wordt een gelijkwaardige systemische opname bereikt.

De eiwitbinding van ondansetron is matig (70-76%).

Biotransformatie

Ondansetron wordt voornamelijk uit de systemische circulatie geklaard door metabolisme in de lever via verschillende enzymatische routes. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (polymorfie van debrisoquine) heeft geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van ondansetron.

Eliminatie

Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De uiteindelijke halfwaardetijd bedraagt ongeveer 3 uur.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Kinderen en adolescenten (van 1 maand tot 17 jaar)

Bij pediatrie patiënten van 1 tot 4 maanden ($n=19$) die een chirurgische ingreep dienden te ondergaan, was de gewichtgenormaliseerde klaring ongeveer 30 % trager dan bij patiënten van 5 tot 24 maanden ($n=22$), maar vergelijkbaar met die van patiënten van 3 tot 12 jaar. De halfwaardetijd bij de patiëntpopulatie van 1 tot 4 maanden bedroeg gemiddeld 6,7 uur, tegenover 2,9 uur voor patiënten in de leeftijdscategorie van 5 tot 24 maanden en 3 tot 12 jaar. De verschillen in farmacokinetische parameters in de patiëntenpopulatie van 1 tot 4 maanden kan deels worden verklaard door het hogere percentage aan totaal lichaamswater bij pasgeborenen en baby's en aan een hoger distributievolume van in water oplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatrie patiënten van 3 tot 12 jaar die een electieve chirurgische ingreep onder algemene verdoving dienden te ondergaan, waren de absolute waarden voor zowel klaring als distributievolume van ondansetron verminderd in vergelijking met de waarden bij volwassen patiënten. Beide parameters namen lineair toe volgens gewicht en tegen de leeftijd van 12 jaar benaderden de waarden die van jonge volwassenen. Wanneer de waarden voor klaring en distributievolume werden genormaliseerd volgens het lichaamsgewicht, waren de waarden voor deze parameters tussen de verschillende leeftijdsgroepen gelijk. Dosering op basis van gewicht compenseert leeftijdsgerelateerde veranderingen en is effectief voor het normaliseren van de systemische blootstelling bij pediatrie patiënten.

Er werd populatie-farmacokinetische analyse uitgevoerd op 428 proefpatiënten (kankerpatiënten, chirurgiepatiënten en gezonde vrijwilligers) van 1 maand tot 44 jaar na intraveneuze toediening van ondansetron. Op basis van deze analyse was de systemische blootstelling (AUC) van ondansetron na orale of IV toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die van volwassenen, met uitzondering van baby's van 1 tot 4 maanden. Het volume was gerelateerd aan de leeftijd en was lager bij volwassenen dan bij baby's en kinderen. De klaring was gerelateerd aan het gewicht en niet aan de leeftijd, met uitzondering van baby's van 1 tot 4 maanden. Het is moeilijk te besluiten of er een additionele reductie was in klaring gerelateerd aan leeftijd bij baby's van 1 tot 4 maanden of eenvoudigweg inherente variabiliteit door het lage aantal proefpatiënten die in deze leeftijdsgroep

werden bestudeerd. Doordat patiënten jonger dan 6 maanden slechts een enkele dosis krijgen bij PONV, is een verminderde klaring waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Oudere patiënten

In fase I-onderzoeken is bij gezonde oudere vrijwilligers een geringe leeftijdsafhankelijke vermindering van de klaring en een toename van de halfwaardetijd van ondansetron aangetoond. Een grote variabiliteit tussen proefpersonen resulteerde echter in een aanzienlijke overlap van farmacokinetische parameters tussen jongere (< 65 jaar oud) en oudere proefpersonen (≥ 65 jaar oud) en er waren tussen jongere en oudere kanker patiënten die waren opgenomen in klinische onderzoeken naar CINV geen algemene verschillen in de vastgestelde veiligheid of werkzaamheid die een andere doseringsaanbeveling voor ouderen ondersteunen.

Op grond van meer recente plasmaconcentraties van ondansetron en blootstelling-respons modellering wordt bij patiënten ≥75 jaar een groter effect op de QTcF verwacht dan bij jonge volwassenen. Er is in specifieke doseringsinformatie voorzien voor patiënten die ouder zijn dan 65 en 75 jaar (zie rubriek 4.2).

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen (creatinineklaring van 15-60 ml/minuut) zijn, na intraveneuze toediening van ondansetron, zowel de systemische klaring als het distributievolume gedaald. Dit resulteert in een lichte maar klinisch niet significante stijging van de eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). Een studie bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen, die regelmatig hemodialyse moeten ondergaan (studie tussen dialyses), toonde aan dat de farmacokinetische eigenschappen van ondansetron na intraveneuze toediening niet wezenlijk veranderd zijn.

Leverfunctiestoornissen

Na orale, intraveneuze of intramusculaire toediening bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is de systemische klaring van ondansetron duidelijk verminderd met een verlengde eliminatiehalfwaardetijd (15-32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid die de 100% benaderd vanwege door een verminderd presysteemisch metabolisme.

Geslachtsverschillen

De biologische beschikbaarheid van ondansetron verschilt tussen beide geslachten. Vrouwen hebben een snellere en een hogere absorptie na orale toediening en een verminderde systemische klaring en kleiner distributievolume (rekening houdend met het gewicht).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

Ondansetron en zijn metabolieten stapelen zich op in de melk van ratten. De melk/plasma verhouding bedroeg 5.2:1.

Een studie op gekloonde ionenkanalen van humane hartcellen heeft aangetoond dat ondansetron de hartrepolarisatie kan beïnvloeden door het blokkeren van HERG kaliumkanalen. De klinische relevantie van deze bevinding is onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumcitraatdihydraat
Citroenzuur monohydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

Glazen ampul van 2 ml: 36 maanden

Glazen ampul van 4 ml: 24 maanden

Ampullen van polyethyleen (LDPE): 24 maanden

Injectie

Na aanbreken dient het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt te worden.

Infusie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik met de oplossingen die in rubriek 6.6 worden opgesomd is aangetoond gedurende van 48 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Wanneer niet onmiddellijk gebruikt zijn de opslagduur en de opslagomstandigheden voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze mogen normaal gesproken niet meer bedragen dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

De verdunde oplossingen moeten tegen de invloed van licht bewaard worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Ampullen van polyethyleen (LDPE): Bewaren beneden 25°C

Glazen ampullen: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

- Kleurloze type I glazen ampullen van 2 en 4 ml.
Verpakkingsgrootten: 5 x 2 ml, 10 x 2 ml
5 x 4 ml, 10 x 4 ml
- Polyethyleen ampullen (LDPE) van 4 ml.
Verpakkingsgrootten: 20 x 4 ml

De polyethyleen ampullen zijn speciaal ontworpen voor gebruik met luer en luer lock spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Gooi na gebruik de ampul en alle resterende inhoud weg.

De oplossing dient vlak voor gebruik visueel gecontroleerd te worden (ook na verdunning). Alleen heldere, kleurloze oplossingen die praktisch vrij zijn van deeltjes mogen gebruikt worden.

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

Verdunning

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml mag verdund worden met de volgende infuusvloeistoffen tot concentraties van ondansetron zoals aangegeven in rubriek 4.2.:

- Natriumchloride 9 mg/ml (0,9% g/v) oplossing
- Glucose 50 mg/ml (5% g/v) oplossing
- Mannitol 100 mg/ml (10% g/v) oplossing
- Ringer lactaat oplossing

Opmerking:

De oplossing voor injectie mag niet in een autoclaaf gesteriliseerd worden!!

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

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 34936

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 november 2007

Datum van hernieuwing van de vergunning: 07 juni 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8: 8 april 2022