

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron-hameln 2 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat, ondansetronhydrochloride dihydraat, overeenkomend met 2 mg ondansetron.

Elke ampul van 2 ml bevat 4 mg ondansetron

Elke ampul van 4 ml bevat 8 mg ondansetron

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ondansetron is geïndiceerd ter preventie en behandeling van misselijkheid en braken, veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie en ter preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV = Post Operative Nausea and Vomiting).

Pediatrische populatie:

Ondansetron is geïndiceerd voor de behandeling van door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken bij kinderen van 6 maanden of ouder, en voor de preventie en behandeling van PONV bij kinderen van 1 maand en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor intraveneuze injectie of voor intraveneuze infusie na verdunning.

Zie voor instructies voor het verdunnen van het product voor toediening rubriek 6.6.

Voorschrijvers, die ondansetron willen gebruiken ter voorkoming van vertraagde misselijkheid en braken, welke in relatie staan met chemotherapie en radiotherapie bij volwassenen, adolescenten of kinderen, dienen met de huidige praktijk en de daarvoor geldende richtlijnen rekening te houden.

Misselijkheid en braken, veroorzaakt door chemotherapie en radiotherapie

Volwassenen

Het emetogeen effect van kankerbehandeling is afhankelijk van de dosis en de combinatie van de toegepaste chemotherapie en radiotherapie.

De aanbevolen dosis voor ondansetron ligt tussen 8 en 32 mg per dag en wordt bepaald, zoals hieronder aangegeven.

Emetogene chemotherapie en radiotherapie

Bij patiënten, die emetogene chemotherapie of radiotherapie ondergaan, kan ondansetron intraveneus of op andere wijze worden toegediend, hoewel **dit** product uitsluitend voor intraveneus gebruik bestemd is.

De aanbevolen intraveneuze dosis ondansetron is 8 mg, toegediend door middel van een langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) of door middel van een kortdurend infuus van 15 minuten direct voor de behandeling, gevolgd door andere toedieningsvormen dan intraveneus.

Behandeling met andere toedieningsvormen dan intraveneus wordt aanbevolen om vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur te voorkomen.

Sterk emetogene chemotherapie

Bij patiënten, die een sterk emetogene chemotherapie ondergaan, bijv. met hoge doses cisplatine, kan ondansetron intraveneus of via een andere toedieningswijze gegeven worden, hoewel **dit** product uitsluitend voor intraveneus gebruik bestemd is.

Ondansetron blijkt dezelfde werkzaamheid te vertonen, als de onderstaande doseringsschema's worden gevolgd gedurende de eerste 24 uur van chemotherapie :

- Een enkelvoudige dosis van 8 mg door middel van een langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) direct voor chemotherapie.
- Een dosis van 8 mg door middel van een langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) of als een kortdurend intraveneus infuus gedurende 15 minuten direct voor de chemotherapie, gevolgd door 2 intraveneuze doses van 8 mg vier uur van elkaar gescheiden of door middel van een continu infuus van 1 mg/uur gedurende 24 uur.
- Een maximale initiële intraveneuze dosis van 16 mg, opgelost in 50-100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9% g/v) oplossing of in een andere infusievloeistof (zie voor de verenigbaarheid met infusievloeistoffen rubriek 6.6), toegediend door middel van een infuus gedurende tenminste 15 minuten direct voor de chemotherapie. De initiële dosis Ondansetron mag gevolgd worden door twee aanvullende intraveneuze doses van 8 mg (in niet minder dan 30 seconden), vier uur van elkaar gescheiden. 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).

De keuze van het doseringsschema dient bepaald worden door de aard van het emetogeen effect.

Bij sterk 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.

Om vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur te voorkomen moet de toediening van ondansetron in de loop van de behandeling voortgezet worden door middel van een andere toedieningsvorm dan intraveneus.

Pediatrische populatie

CINV (misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie) bij kinderen in de leeftijd van ≥ 6 maanden en adolescenten.

De dosis voor CINV kan worden berekend op basis van lichaamsoppervlak of gewicht – zie hieronder. Dosering op basis van lichaamsgewicht leidt tot een hogere dagelijkse dosis in vergelijking met een dosering op basis van lichaamsoppervlak (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Een ondansetroninjectie moet worden verdund met 5% glucose of 0,9% natriumchloride of een andere compatibele infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en moet middels een intraveneus infuus van tenminste 15 minuten worden toegediend. Er zijn geen gegevens beschikbaar van gecontroleerde klinische trials over het gebruik van ondansetron bij de preventie van uitgestelde of verlengde CINV. Er zijn geen gegevens beschikbaar van gecontroleerde klinische trials over het gebruik van ondansetron voor misselijkheid en braken veroorzaakt door radiotherapie bij kinderen.

Dosering bij BSA:

Ondansetron moet onmiddellijk voor aanvang van chemotherapie worden toegediend als enkelvoudige intraveneuze dosis van of 5 mg/m^2 . De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

Orale dosering mag twaalf uur later plaatsvinden en mag worden voortgezet gedurende 5 dagen (tabel 1).

De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan de dosis voor volwassenen van 32 mg.
 Tabel 1: Dosering op basis van lichaamsoppervlak voor chemotherapie – kinderen in de leeftijd van ≥ 6 maanden en adolescenten

Lichaamsoppervlak	Dag 1 ^(a,b)	Dagen 2-6 ^(b)
< 0.6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg siroop na 12 uur	2 mg siroop elke 12 uur
≥ 0.6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg siroop of tablet na 12 uur	4 mg siroop of tablet elke 12 uur

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

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

Dosering op lichaamsgewicht:

Dosering op basis van lichaamsgewicht leidt tot hogere dagelijkse doses in vergelijking met dosering op basis van lichaamsoppervlak (zie rubriek 4.4. en 5.1).

Ondansetron moet onmiddellijk voor aanvang van chemotherapie worden toegediend als enkelvoudige intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg. De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg. Daarna mogen nog twee intraveneuze doses worden toegediend met een interval van 4 uur. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan de volwassen dosis van 32 mg. Orale dosering kan twaalf uur later beginnen en mag worden voortgezet gedurende maximaal 5 dagen (Tabel 2).

Tabel 2: Dosering op basis van lichaamsgewicht voor chemotherapie – kinderen in de leeftijd van ≥ 6 maanden en adolescenten

Gewicht	Dag 1 ^(a,b)	Dagen 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg elke 4 uur	2 mg siroop elke 12 uur
> 10 kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg elke 4 uur	4 mg siroop of tablet elke 12 uur

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

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

Ouderen

Bij patiënten van 65 tot 74 jaar, kan het doseringsschema voor volwassenen gevolgd worden. Alle intraveneuze doses moeten verdund worden in 50-100 ml zoutoplossing of andere verenigbare infuusoplossing (zie rubriek 6.6) en toegediend worden via een infuus gedurende 15 minuten.

Bij patiënten van 75 jaar of ouder, mag de initiële intraveneuze dosis ondansetron niet meer dan 8 mg zijn. Alle intraveneuze doses moeten verdund worden in 50-100 ml zoutoplossing of andere verenigbare infuusoplossing (zie rubriek 6.6) en toegediend worden via een infuus gedurende 15 minuten. De initiële dosis van 8 mg mag gevolgd worden door 2 aanvullende intraveneuze doses van 8 mg, toegediend gedurende 15 minuten en met niet minder dan 4 uur tussentijd (zie rubriek 5.2)

Zie ook "Speciale patiëntengroepen".

Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)

Preventie van PONV

Volwassenen: Ondansetron kan, ter preventie van PONV, toegediend worden door middel van een intraveneuze injectie of door middel van andere vormen van toediening.

Ondansetron mag bij inductie van anesthesie door middel van een enkelvoudige dosis van 4 mg langzaam intraveneus geïnjecteerd worden.

Behandeling van PONV

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

Pediatische populatie

PONV bij kinderen in de leeftijd van ≥ 1 maand en adolescenten

Ter preventie van PONV bij pediatische patiënten die onder algemene anesthesie een chirurgische ingreep hebben ondergaan, kan een enkelvoudige dosis ondansetron worden toegediend door middel van een langzame intraveneuze injectie (niet korter dan 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg, voor of na inductie van anesthesie. Voor de behandeling van PONV na een chirurgische ingreep bij pediatische patiënten onder algemene anesthesie kan een enkelvoudige dosis ondansetron worden toegediend door middel van een langzame intraveneuze injectie (niet korter dan 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van ondansetron voor de behandeling van PONV bij kinderen jonger dan 2 jaar.

Voor de behandeling van PONV bij pediatische patiënten kan ondansetron door middel van een langzame intraveneuze injectie met een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg toegediend worden.

Ouderen

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 ondergaan.

Zie ook "Speciale patiëntengroepen".

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nierfunctiestoornissen:

Er is geen aanpassing van de dagelijkse dosering, de toedieningsfrequentie of de toedieningswijze 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 zwak sparteïne/debrisoquine metabolisme:

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor andere selectieve 5-HT₃-receptor antagonisten (bijv. granisetron, dolasetron).

Gelijktijdig gebruik met apomorfine (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Ademhalingsproblemen moeten symptomatisch worden behandeld en artsen moeten hier bijzondere aandacht aan besteden als voorbode van overgevoeligheidsreacties.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke manier (zie rubriek 5.1). Bovendien zijn post-marketing gevallen van Torsade de Pointes gemeld bij patiënten die ondansetron gebruiken. Vermijd ondansetron bij patiënten met aangeboren verlengd QT-syndroom. Ondansetron dient voorzichtig toegediend te worden bij patiënten met of met risico op verlenging van QTc. Dit geldt ook voor patiënten met elektrolytenstoornissen, met congestief hartfalen, bradyaritmie of bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen die kunnen leiden tot QT-verlenging of elektrolytenstoornissen.

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 behandeld worden vóór de toediening van ondansetron.

Er zijn post-marketing meldingen bekend over patiënten met het serotoninesyndroom (waaronder gewijzigde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire abnormiteiten) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonine heropname remmers (SSRI) en serotonine noradrenaline heropname remmers (SNRIs)). Wanneer gelijktijdige toediening van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt een geschikte observatie van de patiënt aanbevolen.

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

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

Pediatrische Populatie

Pediatrische patiënten, die ondansetron krijgen met hepatotoxische chemotherapeutische stoffen, moeten nauwkeurig worden gecontroleerd op een beschadigde leverfunctie.

Misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie (CINV)

Bij de berekening van de dosis op basis van mg/kg en toediening van drie doses met een interval van 4 uur zal de totale dagelijkse dosis hoger zijn dan wanneer een enkelvoudige dosis van 5 mg/m² gevolgd door een orale dosis wordt toegediend. De relatieve werkzaamheid van deze twee verschillende doseringen werd nog niet onderzocht in klinische trials. Cross-trial vergelijking geeft dezelfde werkzaamheid voor beide behandelingen aan (rubriek 5.1).

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van ondansetron op andere geneesmiddelen:

Er zijn geen aanwijzingen, dat ondansetron het metabolisme van andere geneesmiddelen, welke gelijktijdig toegediend worden, induceert of remt. Specifieke onderzoeken hebben aangetoond,

dat ondansetron geen interactie vertoont met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, morfine, lignocaine, propofol en thiopental.

Effecten van andere geneesmiddelen op ondansetron:

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

Voorzichtigheid is geboden bij het gelijktijdig toedienen van ondansetron met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of elektrolytenstoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Gebruik van ondansetron met QT-verlengende geneesmiddelen kan resulteren in bijkomende verlenging van het QT-interval. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. anthracyclinen zoals doxorubicine, daunorubicine of trastuzimab), antibiotica (zoals erythromycine of ketoconazol), antiaritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol en timolol) kan het risico op aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

Er zijn post-marketing meldingen bekend over patiënten met het serotoninesyndroom (waaronder gewijzigde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire abnormiteiten) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

Apomorfine: Op basis van meldingen over ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies wanneer ondansetron werd toegediend samen met apomorfine hydrochloride, is gelijktijdige toediening met apomorfine gecontra-indiceerd.

Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine: Bij patiënten, die behandeld worden met krachtige induceerders van CYP3A4 (bijv. fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) was de orale klaring van ondansetron toegenomen en was de plasmaconcentratie van ondansetron verminderd.

Tramadol: Gegevens uit kleinschalige studies geven aan dat ondansetron het analgetisch effect van tramadol kan verminderen.

4.6 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 10000 behandelde vrouwen; gecorrigeerd relatief risico, 1,24, (95% BI 1,03-1,48)). De beschikbare epidemiologische studies naar cardiale misvormingen laten tegenstrijdige resultaten zien.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit.

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**

Ondansetron heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 **Bijwerkingen**

De volgende frequentie terminologie wordt gebruikt:

Zeer vaak: $\geq 1/10$;

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$;

Soms: $\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$;

Zelden: $\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$;

Zeer zelden: $< 1/10\ 000$;

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Onmiddellijk optredende overgevoeligheidsreacties, waarvan sommige ernstig, inclusief anafylactische reactie. Anafylaxie kan fataal zijn.
Overgevoeligheidsreacties werden ook vastgesteld bij patiënten, die gevoelig zijn voor andere selectieve 5-HT₃-antagonisten.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

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

Zelden: Duizeligheid gedurende snelle intraveneuze toediening

Zeer zelden: Depressie

Oogaandoeningen

Zelden: Voorbijgaande visusstoornissen (bijv. wazig zien) gedurende snelle intraveneuze toediening.

Zeer zelden: Bij sommige patiënten, die chemotherapeutica, waaronder cisplatine, kregen toegediend, werd blindheid van voorbijgaande aard gemeld. Bij het merendeel van deze patiënten was de blindheid binnen 20 minuten verdwenen. Sommige gevallen van voorbijgaande blindheid zijn gemeld als corticaal van oorsprong.

Hartaandoeningen

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

Zelden: Veranderingen van voorbijgaande aard in het electrocardiogram, QTc-verlenging (waaronder Torsades de Pointes)

Niet bekend: Myocardischemie (zie rubriek 4.4)

Bloedvataandoeningen:

Vaak: Blozen, gevoel van rood worden in het gezicht of het warm krijgen
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. rash, urticaria, jeuk) kunnen voorkomen, soms uitbreidend langs de ader, waarin het geneesmiddel is toegediend.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Lokale reacties op de plaats van toediening

Pediatrische populatie

Het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Het melden 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

Tot op heden is er weinig bekend over overdosering met ondansetron, hoewel een beperkt aantal patiënten blootgesteld is geweest aan een overdosering. In de meeste gevallen waren de symptomen dezelfde als die bij patiënten die de aanbevolen doses kregen (zie rubriek 4.8). Gemelde symptomen zijn: visusstoornissen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale reactie met een voorbijgaand tweede graads AV-blok. In alle gevallen verdwenen de symptomen volledig. Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke manier. ECG-monitoring wordt aanbevolen bij gevallen van overdosering.

Er is geen specifiek antidotum voor ondansetron. Daarom moet in alle gevallen, waarbij een vermoeden van een overdosis bestaat, een geschikte symptomatische en ondersteunende behandeling gegeven worden. Het gebruik van ipecacuanha (braakwortel) om een overdosis met ondansetron te behandelen wordt niet aanbevolen, aangezien de kans klein is dat de patiënten hierop zullen reageren gezien het anti-emetisch effect van ondansetron.

Pediatrische populatie

Pediatrische gevallen in overeenstemming met serotoninesyndroom zijn gemeld na onopzettelijke orale overdoses van ondansetron (geschatte overinname van 4 mg/kg) bij jonge kinderen in de leeftijd van 12 maanden tot 2 jaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en anti-nausea, serotonine (5HT₃) antagonisten.
ATC-Code: A04AA01

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve 5HT₃ receptor-antagonist. Het exacte werkingsmechanisme bij de behandeling van misselijkheid en braken is niet bekend. Chemotherapeutica en radiotherapie kunnen leiden tot het vrijkomen van 5HT₃ 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 efferente zenuwbanen kan ook leiden tot het vrijkomen van 5HT₃ in de postrema ruimte (gelokaliseerd onderin de vierde ventrikel), wat 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.

De functie van ondansetron bij braken, geïnduceerd door opiaten, is nog niet vastgesteld.

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 populatie

Misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie (CINV) De werkzaamheid van ondansetron bij de behandeling van braken en misselijkheid als gevolg van chemotherapie werd beoordeeld in een dubbelblinde, gerandomiseerde trial bij 415 patiënten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar (S3AB3006). Op de dagen van chemotherapie kregen patiënten ondansetron 5 mg/m² intraveneus + ondansetron 4 mg oraal na 8-12 uur of ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus + placebo oraal na 8-12 uur. Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron siroop tweemaal daags gedurende 3 dagen. Complete beheersing van braken op de slechtste dag van 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 siroop tweemaal daags gedurende 3 dagen. Een dubbelblinde, gerandomiseerde placebogecontroleerde trial (S3AB4003) met 438 patiënten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar toonde complete beheersing van braken op de slechtste dag van chemotherapie aan bij:

- 73% van patiënten, waarbij ondansetron intraveneus werd toegediend met een dosis van 5 mg/m² intraveneus samen met 2-4 mg dexamethasone oraal
- 71% van patiënten, waarbij ondansetron werd toegediend als siroop met een dosis van 8 mg + 2-4 mg dexamethasone oraal op de dagen van chemotherapie.

Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg siroop tweemaal daags gedurende 2 dagen.

De werkzaamheid van ondansetron bij 75 kinderen in de leeftijd van 6 tot 48 maanden werd onderzocht in een openlabel, niet-vergelijkend, éénarmig onderzoek (S3A40320). Alle kinderen kregen drie doses van 0,15 mg/kg intraveneuze ondansetron, toegediend 30 minuten voor aanvang van chemotherapie en daarna vier en acht uur na de eerste dosis. Complete beheersing van braken werd bereikt bij 56% van patiënten.

Een ander openlabel, niet-vergelijkend, eenarmig onderzoek (S3A239) onderzocht de werkzaamheid van een intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg ondansetron gevolgd door twee orale doses van 4 mg voor kinderen in de leeftijd van < 12 jaar en 8 mg voor kinderen in de leeftijd van ≥ 12 jaar (totaal aantal kinderen n= 28). Complete beheersing van braken werd bereikt bij 42% van patiënten.

Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)

De werkzaamheid van een enkelvoudige dosis ondansetron bij de preventie van post-operatieve misselijkheid en braken werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 670 kinderen in de leeftijd van 1 tot 24 maanden (postconceptuele leeftijd ≥ 44 weken, gewicht ≥ 3 kg). Deelnemende patiënten stonden ingepland om een willekeurige chirurgische ingreep te ondergaan onder algemene anesthesie en hadden een ASA-status ≤ III. Er werd een enkelvoudige dosis ondansetron toegediend van 0,1 mg/kg binnen vijf minuten na inductie van de anesthesie. Het deel van de patiënten, dat tenminste één braakperiode doormaakte tijdens de 24 uur durende beoordelingsperiode (ITT), was groter voor patiënten met placebo dan voor patiënten, die ondansetron kregen ((28% vs. 11%, p <0.0001).

Vier dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken werden uitgevoerd onder 1469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (2 tot 12 jaar) die algemene anesthesie ondergingen. Patiënten werden gerandomiseerd naar enkelvoudige intraveneuze doses ondansetron (0,1 mg/kg voor pediatrie patiënten met een gewicht van 40 kg of minder, 4 mg voor pediatrie patiënten met een gewicht van 40 kg of meer; aantal patiënten = 735) of placebo (aantal patiënten = 734).

Onderzoeksgeneesmiddel werd gedurende tenminste 30 seconden toegediend, onmiddellijk voor of na inductie van anesthesie. Ondansetron was significant werkzamer dan placebo bij de preventie van misselijkheid en braken. De resultaten van deze onderzoeken zijn samengevat in Tabel 3.

Tabel 3 Preventie en behandeling van PONV bij Pediatrie patiënten – Behandelingrespons over

Onderzoek	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 misselijkheid	60	47	0.004

CR = geen braakepisodes, verlossing of terugtrekking

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Absorptie

Na orale toediening wordt ondansetron passief en volledig opgenomen vanuit het maagdarmsstelsel en ondergaat een first-pass metabolisme (biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 60%). Piektoplasma-concentraties 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 blootstelling aan ondansetron hoger dan proportioneel; dit kan wijzen op enige afname van het first-pass metabolisme bij hogere orale doses. 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 piektoplasmaconcentraties van ongeveer 65 ng/ml. Piektoplasmaconcentraties 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 niet hoog (70-76%).

Metabolisme

Ondansetron wordt voornamelijk uit de systemische circulatie geklaard door metabolisering 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.

Uitscheiding

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

Speciale patiëntengroepen

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

Bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 1 tot 4 maanden (n=19), die een chirurgische ingreep ondergingen, was gewicht-genormaliseerde klaring ongeveer 30% langzamer dan bij patiënten in de leeftijd van 5 tot 24 maanden (n=22), maar vergelijkbaar met de patiënten in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. De halfwaardetijd bij de patiëntpopulatie in de leeftijd van 1 tot 4 maanden was gemiddeld 6,7 uur in vergelijking met 2,9 uur voor patiënten in de leeftijd van 5 tot 24 maanden en van 3 tot 12 jaar. De verschillen in farmacokinetische parameters in de patiëntpopulatie in de leeftijd van 1 tot 4 maanden kan deels worden verklaard door het hogere percentage van het totale lichaamsvocht bij pasgeborenen en jonge kinderen en een groter distributievolume van in water oplosbare geneesmiddelen als ondansetron.

In een studie bij 21 kinderen tussen 3 en 12 jaar, die onder algemene anesthesie een niet-spoedeisende chirurgische ingreep ondergingen, waren de absolute waarden voor zowel de klaring als het distributievolume van ondansetron na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 2 mg (3-7 jaar oud) of 4 mg (8-12 jaar oud) verminderd.

De grootte van deze verandering was leeftijdsgebonden, waarbij de klaring omlaag ging van 300 ml/min bij 12-jarigen tot 100 ml/min bij 3-jarigen.

Het distributievolume daalde van 75 liter bij 12-jarigen tot 17 liter bij 3-jarigen. Het gebruik van een dosis, aangepast aan het lichaamsgewicht (0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg), corrigeert voor deze veranderingen en is effectief voor het normaliseren van de systemische blootstelling bij pediatrie patiënten.

Gebaseerd op farmacokinetische parameters bij een groep patiënten in de leeftijd van 1 tot 48 maanden zou een dosering ondansetron van 0,15 mg/kg intraveneus elke 4 uur, tot een maximum van 3 doses, resulteren in een systemische beschikbaarheid (AUC) die vergelijkbaar is met de waarnemingen bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 5 tot 24 maanden, die een operatie ondergingen; bij eerdere studies bij pediatrie patiënten met kanker (in de leeftijd van 4 tot 18 jaar) en patiënten die een operatie ondergingen (in de leeftijd van 3 tot 12 jaar) en die met vergelijkbare doses behandeld werden.

Populatiefarmacokinetiekanalyse werd uitgevoerd bij 428 patiënten (kankerpatiënten, operatiepatiënten en gezonde vrijwilligers) in de leeftijd van 1 maand tot 44 jaar na intraveneuze toediening van ondansetron. Op basis van deze analyse was de systemische blootstelling (AUC) van ondansetron na een orale of intraveneuze dosis bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met volwassenen, met uitzondering van zuigelingen van 1 tot 4 maanden. Volume was gerelateerd aan leeftijd en was lager bij volwassenen dan bij zuigelingen en kinderen. Klaring was gerelateerd aan gewicht maar niet aan leeftijd met uitzondering van zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 4 maanden. Het is moeilijk vast te stellen of er een extra reductie van klaring optrad die was gerelateerd aan leeftijd bij zuigelingen van 1 tot 4 maanden of eenvoudigweg inherente variabiliteit als gevolg van het kleine aantal patiënten dat in deze leeftijdsgroep bestudeerd werd. Omdat patiënten jonger dan 6 maanden alleen een enkelvoudige dosis krijgen bij PONV is een verminderde klaring zeer waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Ouderen

Studies bij gezonde bejaarde vrijwilligers hebben een lichte leeftijdsgebonden stijging van zowel de biologische beschikbaarheid (65%) als de halfwaardetijd (5 uur) aangetoond.

Nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen (creatineklaring van 15 tot 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 de 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% benadert, doordat het presystemische metabolisme verminderd is.

Geslachtsverschillen

De biologische beschikbaarheid van ondansetron verschilt tussen beide geslachten. Vrouwen hebben een snellere en een hogere absorptie na orale toediening, een verminderde systemische klaring en een 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 in de moedermelk van ratten. De melk/plasma verhouding bedroeg 5,2:1.

Een studie met gekloonde ionkanalen van humane hartcellen heeft aangetoond, dat ondansetron de hartrepolarisatie kan beïnvloeden door het blokkeren van HERG natriumkanalen. De klinische relevantie van deze bevinding is onduidelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Natriumcitraat dihydraat

Citroenzuur monohydraat
Water voor injectie

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
3 jaar

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 staan vermeld, is aangetoond gedurende 48 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt gezien moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd en bewaaromstandigheden 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.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze type I glazen ampul.

2 ml:
Verpakkingsgrootten: Kartonnen doosjes met 5 en 10 ampullen.

4 ml:
Verpakkingsgrootten: Kartonnen doosjes met 5 en 10 ampullen.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

Ondansetron-hameln 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

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

Opmerking:

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

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

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Duitsland

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

RVG 34955

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 maart 2009

Datum van laatste hernieuwing: 7 juni 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 18 februari 2022