

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Kalceks 2 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing bevat ondansetron hydrochloride dihydraat overeenkomend met 2 mg ondansetron. Elke ampul met 2 ml oplossing bevat ondansetron hydrochloride dihydraat dihydraat overeenkomend met 4 mg ondansetron.

Elke ampul met 4 ml oplossing bevat ondansetron hydrochloride dihydraat overeenkomend met 8 mg ondansetron.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing bevat 3,52 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie (opl. inj./inf.).

Heldere, kleurloze oplossing vrij van zichtbare deeltjes.

Osmolaliteit 270-310 mOsmol/kg

pH van oplossing 3,0 □ 4,0

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Ondansetron is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie, en voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen ouder dan 6 maanden en adolescenten is ondansetron geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie.

Bij kinderen ouder dan 1 maand en adolescenten is ondansetron geïndiceerd voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Het emetogeen potentieel van cytostatische therapie of radiotherapie is afhankelijk van de dosis en het behandelingsschema. De keuze van het doseringsschema dient bepaald te worden aan de hand van de ernst van de emetogene uitdaging.

Ondansetron is ook beschikbaar voor orale toediening, waardoor de dosering individueel aangepast kan worden. Raadpleeg voor orale toediening de betreffende productinformatie.

Volwassenen

Door chemotherapie en radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken

De aanbevolen dosering is 8 mg ondansetron intraveneus (i.v.) of intramusculair (i.m.) onmiddellijk vóór chemotherapie of radiotherapie.

Bij sterk emetogene chemotherapie kan een maximale aanvangsdosis van 16 mg toegediend worden als intraveneuze infusie in niet minder dan 15 minuten.

Een enkelvoudige dosis hoger dan 16 mg mag niet gegeven worden vanwege dosisafhankelijke toename van het risk op QT-verlenging (zie rubriek 4.4).

De werkzaamheid van ondansetron bij sterk emetogene chemotherapie kan sterk verhoogd worden door toevoeging van een enkelvoudige dosis van 20 mg dexamethasonnatriumfosfaat, voorafgaand aan chemotherapie toegediend.

Intraveneuze doses hoger dan 8 mg en tot een maximumdosis van 16 mg moeten verdund worden in 50-100 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchlorideoplossing of 50 mg/ml (5%) glucoseoplossing voor infusie of andere compatibele oplossing voor infusie (zie rubriek 6.6) en in minstens 15 minuten geïnfundeerd worden.

Doses ondansetron van 8 mg of minder hoeven niet verdund te worden en kunnen toegediend worden als een langzame intramusculaire injectie of intraveneuze infusie in een tijdsbestek van minstens 30 seconden.

De aanvangsdosis ondansetron kan gevolgd worden door twee aanvullende intraveneuze of intramusculaire doses van 8 mg met een tussentijd van 2 tot 4 uur of een continue infusie van 1 mg/uur gedurende maximaal 24 uur.

Ter bescherming tegen vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur wordt orale behandeling met ondansetron aanbevolen.

De totale maximale dagelijkse dosis voor volwassenen is 32 mg.

Postoperatieve misselijkheid en braken

Voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken is de aanbevolen dosis 4 mg ondansetron als enkelvoudige dosis gegeven door middel van intramusculaire of langzame intraveneuze injectie bij inductie van anesthesie.

Voor de behandeling van reeds aanwezige postoperatieve misselijkheid en braken wordt een enkelvoudige dosis van 4 mg via intramusculaire of langzame intraveneuze injectie aanbevolen.

Pediatrische patiënten

Door chemotherapie en radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken bij kinderen en jongeren van 6 maanden tot 17 jaar

De dosis kan worden berekend op basis van lichaamsoppervlak of lichaamsgewicht. In pediatrie klinische studies werd ondansetron gegeven via intraveneuze infusie, verdund in 25 tot 50 ml natriumchlorideoplossing of andere compatibele infusievloeistof (zie rubriek 6.6). De infusie mag niet langer dan 15 minuten duren.

Dosering op basis van lichaamsoppervlak

Ondansetron dient direct voor chemotherapie te worden toegediend als enkelvoudige intraveneuze dosis van 5 mg/m². De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg. Orale dosering kan 12 uur later beginnen en mag maximaal 5 dagen lang worden voortgezet (zie tabel 1). De dosis voor volwassenen mag niet overschreden worden.

Tabel 1 Dosering op basis van lichaamsoppervlak voor kinderen en jongeren van 6 maanden tot 17 jaar

Lichaamsoppervlak	Dag 1	Dagen 2-6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. en 2 mg oraal* na 12 uur	2 mg oraal* elke 12 uur
≥ 0,6 m ² tot ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. en 4 mg oraal* na 12 uur	4 mg oraal* elke 12 uur
< 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. of 8 mg i.v. en 8 mg oraal* na 12 uur	8 mg oraal* elke 12 uur

* De passende beschikbare orale doseringsvorm (bijv. siroop, drank, tabletten) dient gebruikt te worden

Dosering op basis van lichaamsgewicht

Ondansetron dient direct voor chemotherapie als enkelvoudige intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg te worden toegediend. De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg. Op dag 1 kunnen twee extra intraveneuze doses met tussenpozen van 4 uur gegeven worden. Orale dosering kan 12 uur later beginnen en mag maximaal 5 dagen lang worden voortgezet (zie tabel 2). De dosis voor volwassenen mag niet overschreden worden.

Tabel 2 Dosering op basis van lichaamsgewicht voor kinderen en jongeren van 6 maanden tot 17 jaar

Lichaamsgewicht	Dag 1	Dagen 2-6
≤ 10 kg	Maximaal 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. elke 4 uur	2 mg oraal* elke 12 uur
> 10 kg	Maximaal 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. elke 4 uur	4 mg oraal* elke 12 uur

* De passende beschikbare orale doseringsvorm (bijv. siroop, drank, tabletten) dient gebruikt te worden

Postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen en jongeren van 1 maand tot 17 jaar

Voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken bij pediatrie patiënten die een operatie onder algehele anesthesie ondergaan, kan een enkelvoudige dosis ondansetron worden toegediend via langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) in een dosis van 0,1 mg/kg (tot een maximumdosis van 4 mg) voorafgaand aan, bij of na inductie van anesthesie of na de operatie.

Voor de behandeling van reeds aanwezige postoperatieve misselijkheid en braken bij pediatrie patiënten wordt de dosis van 0,1 mg/kg (tot een maximumdosis van 4 mg) ondansetron via langzame intraveneuze injectie aanbevolen.

Ouderen ≥ 65 jaar

Door chemotherapie en radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken

Bij patiënten van 65 jaar of ouder dienen alle intraveneuze doses verdund en in 15 minuten geïnfundeed te worden. Indien herhaalde toediening noodzakelijk is, dient een tussentijd van minstens 4 uur aangehouden te worden.

Bij patiënten van 65 tot 74 jaar kan de aanvangsdosis van 8 mg of 16 mg als een infusie in 15 minuten worden toegediend. Dit kan gevolgd worden door nog twee doses van 8 mg, geïnfundeed in 15 minuten en met een tussentijd van niet minder dan 4 uur.

Bij patiënten van 75 jaar of ouder mag de aanvangsdosis ondansetron, toegediend als een infusie in 15 minuten, niet hoger dan 8 mg zijn. Dit kan gevolgd worden door nog twee intraveneuze doses van 8 mg, geïnfundeerd in 15 minuten en met een tussentijd van niet minder dan 4 uur (zie rubriek 5.2).

Postoperatieve misselijkheid en braken

Er is beperkte ervaring met het gebruik van ondansetron bij de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij ouderen. Ondansetron wordt echter goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar.

Patiënten met leverfunctiestoornis

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

Patiënten met nierfunctiestoornis

Er is geen aanpassing van de dosering, frequentie van toediening, of wijze van toediening vereist.

Patiënten met een zwak sparteïne/debrisoquine-metabolisme

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is niet veranderd bij patiënten die ingedeeld zijn als langzame metaboliseerders van sparteïne en debrisoquine. Daarom zal bij deze patiënten na herhaalde toediening de blootstelling aan het geneesmiddel niet anders zijn dan bij de algemene populatie. Er is geen aanpassing van dagelijkse dosis of toedieningsfrequentie vereist.

Verenigbaarheid met andere geneesmiddelen

Ondansetron kan via intraveneuze infusie (1 mg/uur) toegediend worden. Hoewel ondansetron niet tegelijkertijd gemengd mag worden met andere geneesmiddelen voor infusie, kunnen de volgende geneesmiddelen toegediend worden via de Y-lijn van de toedieningsset van ondansetron voor concentraties van ondansetron van 16 tot 160 mcg/ml (bijv. respectievelijk 8 mg/500 ml en 8 mg/50 ml).

- **Cisplatine:** Concentraties tot maximaal 0,48 mg/ml (bijv. 240 mg in 500 ml) kunnen toegediend worden over een periode van 1 tot 8 uur.
- **5-Fluoruracil:** Concentraties tot maximaal 0,8 mg/ml (bijv. 2.4 mg in 3 liter of 400 mg in 500 ml) kunnen toegediend worden in een snelheid van minstens 20 ml/uur (500 ml/24 uur). Hogere concentraties 5-fluoruracil kunnen leiden tot neerslag van ondansetron. De infusie van 5-fluoruracil kan maximaal 0,045% magnesiumchloride bevatten naast andere hulpstoffen die bewezen verenigbaar zijn.
- **Carboplatine:** Concentraties tussen 0,18 mg/ml en 9,9 mg/ml (bijv. 90 mg in 500 ml tot 990 mg in 100 ml), toegediend over een periode van 10 minuten tot één uur.
- **Etoposide:** Concentraties tussen 0,144 mg/ml en 0,25 mg/ml (bijv. 72 mg in 500 ml tot 250 mg in 1000 ml), toegediend over een periode van 30 minuten tot één uur.
- **Ceftazidim:** Doses tussen 250 mg en 2000 mg gereconstitueerd met water voor injectie, volgens de aanbevelingen van de fabrikant (bijv. 2,5 ml voor 250 mg en 10 ml voor 2 g ceftazidim) en gegeven als intraveneuze bolusinjectie over een periode van ongeveer 5 minuten.
- **Cyclofosfamide:** Doses tussen 100 mg en 1 g, gereconstitueerd met water voor injectie (5 ml per 100 mg cyclofosfamide), volgens de aanbevelingen van de fabrikant en gegeven als intraveneuze bolusinjectie over een periode van ongeveer 5 minuten.
- **Doxorubicine:** Doses tussen 10 en 100 mg, gereconstitueerd met water voor injectie (5 ml per 10 mg doxorubicine), volgens de aanbevelingen van de fabrikant en gegeven als intraveneuze bolusinjectie over een periode van ongeveer 5 minuten.
- **Dexamethasonnatriumfosfaat:** Dexamethasonnatriumfosfaat 20 mg kan worden toegediend als langzame intraveneuze injectie over een periode van 2-5 minuten via de Y-lijn van een infuusset, waarmee 8 of 16 mg ondansetron wordt toegediend, verdund in 50-100 ml verenigbare infusievloeistof over een periode van ongeveer 15 minuten. Het is aangetoond dat

dexamethasonnatriumfosfaat en ondansetron verenigbaar zijn; deze middelen kunnen dan ook via dezelfde toedieningsset worden gegeven, zodat in de lijn concentraties worden verkregen van 32 mcg/ml tot 2,5 mg/ml voor dexamethasonnatriumfosfaat en 8 mcg tot 1 mg/ml voor ondansetron.

Wijze van toediening

Voor intraveneus of intramusculair gebruik.

Ondansetron Kalceks kan worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie of langzame intraveneuze infusie of als een intramusculaire injectie.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies zijn gemeld wanneer ondansetron gelijktijdig met apomorfinehydrochloride werd toegediend.

Gelijktijdig gebruik met apomorfine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoelighedsreacties werden gemeld bij patiënten die overgevoeligheid voor andere selectieve 5HT₃-receptorantagonisten vertoonden.

Indien er ademhalingsproblemen optreden, dienen deze symptomatisch te worden behandeld en zorgvuldig gemonitord worden door het medisch personeel, aangezien ademhalingsproblemen tekenen van overgevoelighedsreacties kunnen zijn.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke manier (zie rubriek 5.1). Bovendien zijn er postmarketinggevallen van *torsade de pointes* gemeld bij patiënten die ondansetron kregen. Vermijd ondansetron bij patiënten met aangeboren verlengd-QT-syndroom. Ondansetron moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die een verlengd QT-interval hebben of kunnen ontwikkelen, onder wie patiënten met elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmie of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die verlenging van het QT-interval of elektrolytafwijkingen kunnen veroorzaken.

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 dienen te worden gecorrigeerd alvorens ondansetron toe te dienen. Daarom is voorzorg geboden wanneer ondansetron wordt toegediend bij patiënten met aritmieën of hartgeleidingsstoornissen, evenals aan patiënten die met antiaritmica of bètablokkers worden behandeld en patiënten met significante elektrolytenbalansverstoring.

Er is serotoninesyndroom beschreven na gelijktijdige toediening van ondansetron en andere serotonerge middelen (zie rubriek 4.5). Indien gelijktijdige behandeling met ondansetron en andere serotonerge middelen vanuit klinisch oogpunt gerechtvaardigd is, wordt passende observatie van de patiënt geadviseerd.

Omdat ondansetron de passagetijd in de dikke darm kan verlengen, is voorzorg geboden bij patiënten met verminderde darmmotiliteit (of darmobstructie). Bij deze patiënten dient de darmfunctie nauwlettend te worden gecontroleerd.

Bij patiënten die een adenotonsillaire operatie (hebben) ondergaan, kan ondansetron voor de preventie van misselijkheid en braken bloedingen maskeren. Daarom moeten deze patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd na toediening van ondansetron.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten die ondansetron samen met hepatotoxische chemotherapeutica krijgen toegediend, dienen nauwgezet te worden gecontroleerd op verminderde leverfunctie.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 3,52 mg natrium per ml oplossing, overeenkomend met 0,18% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium 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 gewoonlijk tegelijkertijd ermee worden toegediend, induceert of remt. Specifieke studies hebben aangetoond dat er geen interacties zijn wanneer ondansetron gelijktijdig wordt toegediend met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lidocaïne, thiopental of propofol.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door meerdere cytochroom-P-450-leverenzymen (CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2). Aangezien een groot aantal leverenzymen betrokken is bij de afbraak van ondansetron, is het risico op competitieve metabole interacties laag en zal de enzymremming of de verminderde werking van enzymsystemen (bijv. genetische CYP2D6-deficiëntie) gecompenseerd worden door andere betrokken enzymsystemen. Daardoor is zelfs in deze gevallen de totale klaring van ondansetron vrijwel onveranderd.

Voorzichtigheid is geboden wanneer ondansetron gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of elektrolytenbalansverstoringen kunnen veroorzaken. Het gebruik van ondansetron met QT-verlengende geneesmiddelen kan het QT-interval verder verlengen. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. antracyclines (zoals doxorubicine, daunorubicine) of trastuzumab), antibiotica (zoals erytromycine), antischimmelmiddelen (zoals ketoconazol), antiaritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol of timolol)) kan het risico op aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

Apomorfine

Ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies zijn gemeld wanneer ondansetron gelijktijdig met apomorfinehydrochloride werd toegediend. Gelijktijdig gebruik met apomorfine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine

Bij patiënten die worden behandeld met krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine of rifampicine) nam de orale klaring van ondansetron toe en namen de concentraties van ondansetron in het bloed af.

Serotonerge middelen (bijv. SSRI's en SNRI's)

Er is melding gemaakt van serotoninesyndroom (waaronder een veranderde mentale staat, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge middelen, waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's) (zie rubriek 4.4).

Tramadol

Uit twee kleine interactiestudies blijkt dat ondansetron het pijnstillende effect van tramadol kan verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Op basis van ervaring bij de mens uit epidemiologische onderzoeken wordt vermoed dat ondansetron orofaciale misvormingen veroorzaakt wanneer het wordt toegediend tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

In een cohortonderzoek bij 1,8 miljoen zwangere vrouwen werd het gebruik van ondansetron tijdens het eerste trimester geassocieerd met een verhoogd risico op schisis in lip, kaak en gehemelte (3 bijkomende gevallen per 10.000 behandelde vrouwen; gecorrigeerd relatief risico 1,24, (95% BI 1,03-1,48)).

De beschikbare epidemiologische onderzoeken naar cardiale misvormingen laten tegenstrijdige resultaten zien. Dieronderzoeken duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit.

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

Borstvoeding

Het is niet bekend of ondansetron in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de invloed van ondansetron op het kind dat borstvoeding krijgt of op de aanmaak van moedermelk. Het is echter aangetoond dat ondansetron in de melk van lacterende dieren (ratten) wordt uitgescheiden. Daarom wordt aanbevolen om de borstvoeding stop te zetten alvorens behandeling met ondansetron te starten.

Vruchtbaarheid

Ondansetron heeft geen effect op de vruchtbaarheid.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen gebruik van anticonceptie te overwegen.

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

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

In psychomotorische testen bleek ondansetron de prestaties niet te verminderen en ook geen sedatie te veroorzaken. Er worden geen schadelijke effecten op dergelijke activiteiten voorspeld op grond van de farmacologie van ondansetron.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn hieronder gerangschikt naar systeem/orgaanklasse (volgens de MedDRA-databank) en frequentie (alle gemelde voorvallen). Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden in het algemeen vastgesteld tijdens klinische onderzoeken. De incidentie van bijwerkingen met placebo werd hierbij meegenomen. Zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen vastgesteld op basis van spontane meldingen.

De volgende frequenties zijn geschat bij de standaard aanbevolen dosering van ondansetron.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: onmiddellijke overgevoeligheidsreacties, die soms ernstig kunnen zijn, waaronder anafylaxie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn.

Soms: insulpen, bewegingsstoornissen (waaronder extrapiramidale symptomen zoals dystonische reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie), waargenomen zonder duidelijke aanwijzingen voor aanhoudende klinische gevolgen.

Zelden: duizeligheid, voornamelijk bij te snelle i.v. toediening.

Oogaandoeningen

- Zelden:* voorbijgaande visusstoornissen (bijv. wazig zien), voornamelijk bij te snelle i.v. toediening.
Zeer zelden: tijdelijke blindheid, voornamelijk bij i.v. toediening.

In de meeste gevallen van blindheid verdween die binnen 20 minuten volledig. De meeste patiënten kregen ook chemotherapie, waaronder cisplatine. Enkele gevallen van voorbijgaande blindheid waren van corticale oorsprong.

Hartaandoeningen

- Soms:* pijn op de borst met of zonder ST-segmentdepressie, bradycardie en aritmieën.
Zelden: verlenging van het QT-interval (waaronder *torsade de pointes*).
Niet bekend: myocardischemie (zie rubriek 4.4).

Bloedvataandoeningen

- Vaak:* gevoel van warmte of opvliegers.
Soms: hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

- Soms:* hik.

Maagdarmstelselaandoeningen

- Vaak:* constipatie.
Niet bekend: droge mond.

Lever- en galaandoeningen

- Soms:* asymptomatische stijgingen in leverfunctietesten. Deze voorvallen werden vaak gezien bij patiënten die chemotherapie met cisplatine kregen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Soms:* overmatig blozen.
Zeer zelden: toxische huiduitslag, met inbegrip van toxische epidermale necrolyse.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

- Vaak:* lokale irritatie na i.v. toediening.

Pediatrische patiënten

Het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met dat 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Er is beperkte ervaring met overdosering met ondansetron. In het geval van accidentele overdosering kunnen de volgende symptomen van intoxicatie worden verwacht: visusstoornissen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale episode met een transiënt tweedegraads AV-blok. In alle gevallen verdwenen de voorvallen volledig.

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

Pediatrische patiënten

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

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum bekend voor ondansetron. In gevallen van vermoede overdosering dient symptomatische en ondersteunende behandeling gegeven te worden waar van toepassing. Verdere behandeling dient te worden ingesteld op geleide van de klinische indicatie of volgens de aanbeveling van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (NVIC).

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-emetica en middelen tegen misselijkheid, serotonine(5HT₃)antagonisten, ATC-code: A04AA01

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve 5HT₃-receptorantagonist. Het exacte werkingsmechanisme bij de behandeling van misselijkheid en braken is niet bekend.

Chemotherapeutica met een cytotoxische werking en radiotherapie kunnen leiden tot het vrijkomen van 5HT (serotonine) in de dunne darm, wat een braakreflex veroorzaakt door activering van de afferente vagale zenuwbanen door middel van 5HT₃-receptoren. Ondansetron blokkeert het ontstaan van deze reflex.

Activering van vagale afferente zenuwbanen kan ook leiden tot het vrijkomen van 5HT (serotonine) in de *area postrema*, en dit kan via centrale mechanismen ook braken veroorzaken. De werking van ondansetron bij de behandeling van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie is dus waarschijnlijk het gevolg van competitief antagonisme 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 volgt vermoedelijk een soortgelijke route als bij door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken.

Farmacodynamische effecten

Ondansetron heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van prolactine.

Verlenging van het QT-interval

In een dubbelblind, gerandomiseerd placebo- en positief (moxifloxacin) gecontroleerd cross-over-onderzoek onder 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen werd het effect van ondansetron op het QT-interval onderzocht.

Er werden onder andere doses ondansetron van 8 mg en 32 mg intraveneus geïnfundeed gedurende 15 minuten. Bij de hoogste onderzochte dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde (bovenste limiet van 90% BI) verschil in QTcF vergeleken met placebo, na correctie voor de baseline, 19,6 (21,5) msec. Bij de lagere onderzochte dosis van 8 mg was het maximale gemiddelde (bovenste limiet van 90% BI) verschil in QTcF vergeleken met placebo, na correctie voor de baseline, 5,8 (7,8) msec. In dit onderzoek waren er geen QTcF-metingen groter dan 480 msec en was geen enkele verlenging van het QTcF-interval groter dan 60 msec. Er werden geen significante veranderingen waargenomen in de gemeten electrocardiografische PR- of QRS-intervallen.

Klinische werkzaamheid

Pediatrische patiënten

Door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken

In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek onder 415 patiënten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar (S3AB3006) werd de werkzaamheid bepaald van ondansetron bij de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie. Op de dagen van chemotherapie kregen de patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m² intraveneus en ondansetron 4 mg oraal na 8 tot 12 uur, ofwel ondansetron 0,45 mg/kg lichaamsgewicht en oraal placebo na 8 tot 12 uur. Na de chemotherapie kregen beide groepen 3 dagen lang tweemaal daags 4 mg ondansetron-oplossing toegediend. Braken werd op de zwaarste dag van de chemotherapie volledig onder controle gebracht bij 49% (5 mg/m² intraveneus plus ondansetron 4 mg oraal) en 41% (0,45 mg/kg intraveneus plus placebo oraal).

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek (S3AB4003) onder 438 patiënten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar werd aangetoond dat braken op de zwaarste dag van de chemotherapie volledig onder controle werd gebracht bij: 73% van de patiënten wanneer 5 mg/m² ondansetron intraveneus werd toegediend en werd gecombineerd met 2 tot 4 mg dexamethason oraal; 71% van de patiënten wanneer 8 mg ondansetron als oplossing werd toegediend en werd gecombineerd met 2 tot 4 mg dexamethason oraal op de dagen van chemotherapie. Na de chemotherapie kregen beide groepen 2 dagen lang tweemaal daags 4 mg ondansetron oplossing toegediend. Er werd geen verschil in de totale incidentie of aard van bijwerkingen waargenomen tussen de beide behandelingsgroepen.

In een open-label, niet-vergelijkend onderzoek met één arm (S3A40320) werd de werkzaamheid van ondansetron bij 75 kinderen in de leeftijd van 6 tot 48 maanden onderzocht. Alle kinderen kregen drie doses (van elk 0,15 mg/kg lichaamsgewicht) intraveneus ondansetron toegediend 30 minuten voor het begin van de chemotherapie en daarna 4 en 8 uur na de eerste dosis. Bij 56% van de patiënten werd het braken volledig onder controle gebracht.

In een ander open-label, niet-vergelijkend onderzoek met één arm (S3A239) bij 28 kinderen werd de werkzaamheid onderzocht van één intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg lichaamsgewicht ondansetron, gevolgd door twee orale doses ondansetron 4 mg voor kinderen jonger dan 12 jaar en 8 mg voor kinderen van 12 jaar en ouder. Bij 42% van de patiënten werd het braken volledig onder controle gebracht.

Postoperatieve misselijkheid en braken

In een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek (S3A40323) onder 670 kinderen in de leeftijd van 1 tot 24 maanden (postconceptuele leeftijd \geq 44 weken, gewicht \geq 3 kg) werd de werkzaamheid onderzocht van een enkelvoudige dosis ondansetron bij de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken. Bij de in het onderzoek opgenomen proefpersonen was een electieve chirurgische ingreep onder algehele anesthesie gepland en ze hadden een ASA-status \leq III. Binnen vijf minuten na de inductie van de anesthesie werd een enkelvoudige dosis ondansetron van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht toegediend. Het deel van de patiënten dat in de beoordelingsperiode van 24 uur ten minste één keer moest braken was groter in de groep die placebo kreeg dan in de groep die ondansetron kreeg (28% versus 11%, $p < 0,0001$).

Onder 1469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (2 tot 12 jaar oud) die algehele anesthesie ondergingen, zijn vier dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd. Patiënten werden gerandomiseerd naar enkelvoudige intraveneuze doses ondansetron (0,1 mg/kg voor pediatrische patiënten met een gewicht van 40 kg of minder, 4 mg voor pediatrische patiënten met een gewicht van meer dan 40 kg, aantal patiënten = 735) of placebo (aantal patiënten = 734). Het onderzoeksgeneesmiddel werd in minstens 30 seconden toegediend, onmiddellijk voorafgaand aan of na de inductie van de anesthesie. Ondansetron was significant effectiever dan placebo in het voorkomen van misselijkheid en braken. De resultaten van deze onderzoeken worden in onderstaande tabel samengevat.

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 braken	60	47	0,004

CR = geen emetische episoden, noodmedicatie of beëindiging van onderzoek

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron blijven ongewijzigd na herhaalde toediening.

Absorptie

Piekplasmaconcentraties van ongeveer 30 ng/ml worden ongeveer 1,5 uur na orale toediening van een dosis van 8 mg bereikt. Na enkelvoudige intramusculaire of intraveneuze toediening van 4 mg ondansetron worden binnen 10 minuten gelijkwaardige bloedspiegels bereikt.

Distributie

Het distributievolume bij steady state is ongeveer 140 liter. 70-76% van het ondansetron wordt aan plasmaeiwitten gebonden.

Biotransformatie en eliminatie

Ondansetron wordt voornamelijk door metabolisme in de lever via meerdere routes uit de systemische circulatie geklaard. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (polymorfie van debrisoquine) heeft geen invloed op de farmacokinetiek van ondansetron. Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 3 tot 5 uur.

Speciale patiëntgroepen

Gendersverschillen werden gezien bij de dispositie van ondansetron: vrouwen hebben een grotere snelheid en mate van absorptie na een orale dosis, en een verminderde systemische klaring en distributievolume (gecorrigeerd voor het gewicht).

Kinderen en adolescenten (van 1 maand tot 17 jaar)

Bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 4 maanden (n = 19) die een chirurgische ingreep ondergingen, was de gewicht-genormaliseerde klaring ongeveer 30% langzamer dan bij patiënten in de leeftijd van 5 tot 24 maanden (n = 22), maar vergelijkbaar met patiënten in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. De gemiddelde halfwaardetijd bij de patiëntengroep van 1 tot 4 maanden was gemiddeld 6,7 uur, in vergelijking met 2,9 uur bij patiënten in de leeftijdsgroepen van respectievelijk 5 tot 24 maanden en 3 tot 12 jaar. De verschillen in de farmacokinetische parameters in de patiëntengroep van 1 tot 4 maanden kunnen gedeeltelijk worden verklaard door het hogere percentage van totaal lichaamsvocht bij neonaten en zuigelingen en een hoger distributievolume voor wateroplosbare werkzame stoffen als ondansetron.

Bij pediatrische patiënten van 3 tot 12 jaar die onder algehele anesthesie een electieve chirurgische ingreep ondergingen, waren de absolute waarden voor zowel de klaring als het distributievolume van ondansetron verminderd in vergelijking met de waarden bij volwassen patiënten. Beide parameters namen lineair toe met het lichaamsgewicht en op 12-jarige leeftijd benaderden de waarden die van jongvolwassenen. Toen de waarden voor de klaring en het distributievolume naar gewicht genormaliseerd werden, bleek dat de waarden van deze parameters tussen de verschillende leeftijdsgroepen vergelijkbaar waren. De dosering volgens het lichaamsgewicht compenseert voor leeftijdsgebonden veranderingen en normaliseert de systemische blootstelling bij pediatrische patiënten.

Er werd farmacokinetische populatieanalyse uitgevoerd bij 428 proefpersonen (kankerpatiënten, patiënten die een chirurgische ingreep ondergingen 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 orale of intraveneuze toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen, met uitzondering van zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 4 maanden. Het distributievolume was gerelateerd aan de leeftijd en was bij volwassenen lager dan bij zuigelingen en kinderen. De klaring was gerelateerd aan het gewicht maar niet aan de leeftijd, met uitzondering van zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 4 maanden. Het is moeilijk om te concluderen of de extra verlaging van de klaring bij zuigelingen in de leeftijd van 1 tot 4 maanden het gevolg was van het verband met de leeftijd of dat dit gewoon inherente variabiliteit was vanwege het lage aantal onderzochte proefpersonen in deze leeftijdsgroep. Aangezien patiënten jonger dan 6 maanden voor preventie van postoperatieve misselijkheid en braken slechts een enkelvoudige dosis krijgen toegediend, is het onwaarschijnlijk dat de verminderde klaring klinisch relevant is.

Ouderen

Vroege fase I-onderzoeken bij gezonde oudere vrijwilligers toonde een lichte leeftijdsgerelateerde afname van de klaring en een toename van de halfwaardetijd van ondansetron. Echter, grote variabiliteit tussen proefpersonen leidde tot een aanzienlijke overlap in de farmacokinetische parameters tussen jonge (< 65 jaar) en oudere proefpersonen (≥ 65 jaar). Er werden geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen jonge en oudere kankerpatiënten die deelnamen aan de klinische onderzoeken naar door chemotherapie veroorzaakt braken en misselijkheid die pleiten voor een andere aanbevolen dosering voor oudere patiënten.

Op basis van meer recente gegevens over ondansetron-plasmaconcentraties en de blootstelling-responsmodellering wordt een groter effect op het QTcF voorspeld bij patiënten ≥ 75 jaar in vergelijking met jongere volwassenen. Specifieke informatie over de dosering wordt verstrekt voor patiënten ouder dan 65 jaar en ouder dan 75 jaar voor intraveneuze toediening (zie rubriek 4.2, 'Ouderen ≥ 65 jaar').

Patiënten met nierfunctiestoornis

Bij patiënten met matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15-60 ml/min) zijn na intraveneuze toediening van ondansetron zowel de systemische klaring als het distributievolume verminderd, wat leidt tot een lichte, maar klinisch niet significante stijging van de eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). Een onderzoek bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis die regelmatig hemodialyse moesten ondergaan (onderzocht tussen de dialyses), toonde aan dat de farmacokinetiek van ondansetron na intraveneuze toediening niet wezenlijk veranderd is.

Patiënten met leverfunctiestoornis

Na orale, intraveneuze of intramusculaire toediening bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis is de systemische klaring van ondansetron duidelijk verminderd, met een verlengde eliminatiehalfwaardetijd (15 tot 32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid die bijna 100% is doordat het presystemische metabolisme verminderd is.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Reproductietoxiciteitsonderzoeken

Uit reproductietoxiciteitsonderzoeken bij ratten en konijnen bleek geen schadelijk effect op de foetus wanneer ondansetron werd toegediend tijdens de periode van organogenese bij respectievelijk ongeveer 6 en 24 keer de maximale voor mensen aanbevolen orale dosis van 24 mg/dag op basis van lichaamsoppervlak.

In onderzoeken naar embryofetale ontwikkeling 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 licht verminderde maternale lichaamsgewichtstoename bij de

konijnen waren er geen significante effecten van ondansetron op de moederdieren of de ontwikkeling van de nakomelingen. In doses van 15 mg/kg/dag bij ratten en 30 mg/kg/dag bij konijnen was de maternale dosis respectievelijk ongeveer 6 en 24 keer de maximale bij mensen aanbevolen orale dosis van 24 mg/dag, op basis van lichaamsoppervlak.

In onderzoeken naar pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteit kregen drachtige ratten orale doses ondansetron van 15 mg/kg/dag vanaf dag 17 van de dracht tot partus op dag 21. Met uitzondering van een licht verminderde maternale lichaamsgewichtstoename waren er geen toxische effecten van ondansetron bij drachtige ratten of op de pre- en postnatale ontwikkeling van de nakomelingen, inclusief voortplantingsgedrag bij de geassocieerde F1-generatie. In een dosis van 15 mg/kg/dag bij ratten was de maternale dosis ongeveer 24 keer de maximale bij mensen aanbevolen orale dosis van 24 mg/dag, op grond van lichaamsoppervlak.

Ondansetron en de metaboliëten ervan stapelen zich in de moedermelk van ratten. De melk/plasmaverhouding bedroeg 5,2:1. Een onderzoek met gekloonde ionenkanalen van humane hartcellen heeft aangetoond dat ondansetron in klinisch relevante concentraties de hartrepolarisatie kan beïnvloeden door het blokkeren van hERG-kaliumkanalen. In de kliniek zijn er tijdelijke ECG-veranderingen gemeld (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Monohydraatcitraenzuur
Natriumcitraat dihydraat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ondansetron Kalceks oplossing voor injectie/infusie mag niet in dezelfde injectiespuit of infuusset worden toegediend als andere geneesmiddelen.

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na opening van ampul

Na opening moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning

De chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik is aangetoond voor 7 dagen bij 25 °C en 2-8 °C.

Uit microbiologisch oogpunt moet het verdunde product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens het gebruik en de voorwaarden voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaal niet langer moeten zijn dan 24 uur bij 2-8 °C, tenzij het verdunnen onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden plaatsvond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. 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

2 ml of 4 ml oplossing in heldere glazen ampullen met One Point Cut.
Ampullen zijn verpakt in een liner. Liner is in de omdoos geplaatst.

Verpakkingsgrootten:
5, 10 of 25 ampullen

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het geneesmiddel moet voorafgaand aan gebruik visueel geïnspecteerd worden. Het geneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij zichtbare tekenen van achteruitgang (bijv. deeltjes of verkleuring).

Na openen van de ampul moet het middel onmiddellijk worden gebruikt. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Ondansetron Kalceks mag niet geautoclaveerd worden.

Mag worden verdund met de volgende intraveneuze oplossingen voor infusie:

- natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%);
- glucoseoplossing 50 mg/ml (5%);
- mannitoloplossing 100 mg/ml (10%);
- Ringer-oplossing;
- oplossing van kaliumchloride 3 mg/ml (0,3%) en natriumchloride 9 mg/ml (0,9%);
- oplossing van kaliumchloride 3 mg/ml (0,3%) en glucose 50 mg/ml (5%);
- Ringerlactaat-oplossing.

Ondansetron Kalceks is verenigbaar gebleken met injectiespuiten van polypropyleen (PP), type I glazen flessen, infuuszakken van polyethyleen (PE), polyvinylchloride (PVC) en ethylvinylacetaat (EVA), en PVC- en PE-slangen wanneer het verdund is met bovengenoemde oplossingen voor infusie. Onverdunde Ondansetron Kalceks oplossing voor injectie/infusie is verenigbaar gebleken met PP-injectiespuiten.

Verenigbaarheid met andere geneesmiddelen

Ondansetron kan via intraveneuze infusie (in 1 mg/uur) toegediend worden. De volgende geneesmiddelen kunnen toegediend worden via de Y-lijn van de toedieningsset van ondansetron voor concentraties van ondansetron van 16 tot 160 mcg/ml (bijv. respectievelijk 8 mg/500 ml en 8 mg/50 ml) (zie rubriek 4.2).

- Cisplatine
- 5-Fluoruracil
- Carboplatine
- Etoposide
- Ceftazidim
- Cyclofosfamide
- Doxorubicine
- Dexamethason

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

AS KALCEKS

Krustpils iela 71E, Rīga, LV-1057, Letland

Tel.: +371 67083320

E-mail: kalceks@kalceks.lv

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

Ampullen 2 ml: BE588222

Ampullen 4 ml: BE588231

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12/08/2021

Datum van laatste verlening van de vergunning : 30/12/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2025