

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Baxter 2 mg/ml, oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml bevat 2 mg ondansetron (als ondansetron hydrochloridedihydraat).

Elke glazen ampul van 2 ml bevat 4 mg ondansetron (als hydrochloridedihydraat) in een waterige oplossing voor intramusculaire of intraveneuze toediening.

Elke glazen ampul van 5 ml (bevat 4 ml oplossing) bevat 8 mg Ondansetron (als hydrochloridedihydraat) in een waterige oplossing voor intramusculaire of intraveneuze toediening.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elke ml van de oplossing bevat 3,6 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Een heldere, kleurloze oplossing.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

##### **Volwassenen:**

Ondansetron Baxter 2 mg/ml, oplossing voor injectie is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie. Ondansetron Baxter 2 mg/ml is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV).

##### ***Pediatrische Populatie:***

Ondansetron Baxter 2 mg/ml-injectie is geïndiceerd voor het behandelen van door chemotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV) bij kinderen van  $\geq 6$  maanden en voor de preventie en behandeling van PONV bij kinderen van  $\geq 1$  maand.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### **Bij misselijkheid en braken, veroorzaakt door chemotherapie en radiotherapie:**

##### **Volwassenen:**

Het emetogene potentieel van een kankerbehandeling is afhankelijk van de gebruikte doseringen en combinaties van chemotherapie- en radiotherapiebehandelingen. De toedieningsweg en dosering van Ondansetron Baxter 2 mg/ml, oplossing voor injectie moet in het bereik van 8-32 mg per dag liggen en moet worden bepaald zoals hieronder weergegeven.

*Emetogene chemotherapie en radiotherapie:*

Ondansetron kan worden toegediend via rectale, orale (tabletten of siroop), intraveneuze of intramusculaire toediening.

Voor de meeste patiënten die emetogene chemotherapie of radiotherapie krijgen, moet 8 mg ondansetron worden toegediend via een langzame intraveneuze injectie, (gedurende minimaal 30 seconden) of intramusculaire injectie onmiddellijk voor de behandeling, gevolgd door orale innames van 8 mg om de twaalf uur.

Ter bescherming tegen vertraagd of langdurige braken na de eerste 24 uur, moet een orale of rectale behandeling met ondansetron worden voortgezet tot 5 dagen na een behandelingskuur.

*Sterke emetogene chemotherapie:*

Voor patiënten die een sterke emetogene chemotherapie ontvangen, bijv. een hoge dosering cisplatine, kan ondansetron worden toegediend via orale, rectale, intraveneuze of intramusculaire toediening. Ondansetron bleek even effectief te zijn in de volgende doseringsschema's tijdens de eerste 24 uur van de chemotherapie:

- Een eenmalige dosis van 8 mg door middel van langzame intraveneuze (gedurende minimaal 30 seconden) of intramusculaire injectie onmiddellijk vóór de chemotherapie.
- Een dosering van 8 mg door middel van langzame intraveneuze (gedurende minimaal 30 seconden) of intramusculaire injectie onmiddellijk vóór de chemotherapie, gevolgd door twee aanvullende intraveneuze injecties (toegediend gedurende minimaal 30 seconden) of intramusculaire doses van 8 mg om de vier uur na elkaar, of door middel van een constante infusie van 1 mg/uur gedurende maximaal 24 uur.
- Een maximale initiële intraveneuze dosering van 16 mg, verdund in 50-100 ml zoutoplossing of een andere compatibele infusievloeistof (*zie rubriek 6.6*) die minimaal 15 minuten onmiddellijk vóór de chemotherapie moet worden toegediend. De initiële dosering Ondansetron 2 mg/ml, oplossing voor injectie kan worden gevolgd door twee aanvullende intraveneuze doseringen van 8 mg (toegediend gedurende minimaal 30 seconden) of intramusculaire doseringen om de vier uur na elkaar.
- Een eenmalige dosering van meer dan 16 mg mag niet worden gegeven vanwege een dosisafhankelijke toename van het QT-prolongatie-risico (*zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1*).

De keuze van het doseringsschema moet worden bepaald aan de hand van de ernst van het emetogeen effect.

De werkzaamheid van ondansetron in sterk emetogene chemotherapie kan worden versterkt door de toevoeging van een eenmalige intraveneuze dosering dexamethasonnatriumfosfaat van 20 mg, toegediend voorafgaand aan de chemotherapie.

Ter bescherming tegen vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur dient de behandeling met ondansetron met andere doseringsvormen dan intraveneus tot 5 dagen na een behandelingskuur te worden voortgezet.

**Pediatrische patiënten:**

*Misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie (CINV) bij kinderen van  $\geq 6$  maanden en adolescenten*

De dosering voor CINV kan worden berekend op basis van het lichaamsoppervlak (BSA) of gewicht – zie hieronder. In pediatrische klinische studies werd ondansetron toegediend via een IV-infusie verdund in 25 tot 50 ml zoutoplossing of een andere compatibele infusievloeistof en toegediend met een infusie gedurende minimaal 15 minuten. Op gewicht gebaseerde dosering resulteert in hogere totale dagelijkse doseringen in vergelijking met een op BSA gebaseerde dosering (zie rubrieken 4.4.en 5.1).

De ondansetron-injectie dient te worden verdund in 5% dextrose of 0,9% natriumchloride of een andere compatibele infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en dient via intraveneuze infusie te worden toegediend gedurende minimaal 15 minuten.

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

*Dosering op basis van lichaamsoppervlak (BSA):*

Ondansetron dient onmiddellijk vóór de chemotherapie te worden toegediend als een eenmalige intraveneuze dosering van 5 mg/m<sup>2</sup>. De eenmalige intraveneuze dosering mag niet hoger zijn dan 8 mg.

De orale dosering kan twaalf uur later beginnen en kan gedurende maximaal 5 dagen worden voortgezet (zie Tabel 1).

De totale dosering gedurende 24 uur (gegeven in verdeelde doses) mag de dosering voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

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

BSA	Dag 1 (a,b)	Dagen 2-6 (b)
<0.6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> IV plus 2 mg siroop na 12 uur	2 mg siroop om de 12 uur
$\geq 0,6$ m <sup>2</sup> tot $\leq 1,2$ m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> IV plus 4 mg siroop of een tablet na 12 uur	4 mg siroop of een tablet om de 12 uur
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> of 8 mg IV plus 8 mg siroop of een tablet na 12 uur	8 mg siroop of een tablet om de 12 uur

- a. De intraveneuze dosering mag niet hoger zijn dan 8 mg.
- b. De totale dosering gedurende 24 uur (gegeven in verdeelde doses) mag de dosering voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

*Dosering op basis van het lichaamsgewicht:*

Op gewicht gebaseerde dosering resulteert in hogere totale dagelijkse doseringen in vergelijking met een op BSA gebaseerde dosering (zie rubrieken 4.4.en 5.1).

Ondansetron dient onmiddellijk vóór de chemotherapie te worden toegediend als een eenmalige intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg. De eenmalige intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

Twee extra intraveneuze doses kunnen worden gegeven met een interval van 4 uur. De orale dosering kan twaalf uur later beginnen en kan gedurende maximaal 5 dagen worden voortgezet (zie Tabel 2).

De totale dosering gedurende 24 uur (gegeven in verdeelde doses) mag de dosering voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

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

Gewicht	Dag 1 (a,b)	Dagen 2-6 (b)
$\leq 10$ kg	Tot 3 doseringen van 0,15 mg/kg om de 4 uur	2 mg siroop om de 12 uur
$> 10$ kg	Tot 3 doseringen van 0,15 mg/kg om de 4 uur	4 mg siroop of een tablet om de 12 uur

- a. De intraveneuze dosering mag niet hoger zijn dan 8 mg.
- b. De totale dosering gedurende 24 uur (gegeven als verdeelde doseringen) mag de dosering voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

**Ouderen:**

Bij patiënten van 65 tot en met 74 jaar oud kan het doseringsschema voor volwassenen worden gevolgd. Alle intraveneuze doseringen moeten worden verdund in 50-100 ml zoutoplossing of een andere compatibele infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en gedurende 15 minuten worden toegediend.

Bij patiënten van 75 jaar of ouder, mag de initiële intraveneuze dosis ondansetron niet hoger zijn dan 8 mg. Alle intraveneuze doses moeten worden verdund in 50-100 ml zoutoplossing of een andere compatibele infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en gedurende 15 minuten worden toegediend. De initiële dosering van 8 mg kan worden gevolgd door nog twee intraveneuze doses van 8 mg, toegediend via een infusie gedurende 15 minuten en met een minimale interval van vier uur (zie rubriek 5.2.).

*Patiënten met nietinsufficiëntie:*

Er is geen wijziging van de dagelijkse dosering of doseringsfrequentie of toedieningsweg vereist.

*Patiënten met leverinsufficiëntie:*

De klaring van ondansetron is aanzienlijk verminderd en de plasmahalfwaardetijd is aanzienlijk verlengd bij personen met matige of ernstige leverinsufficiëntie. Bij dergelijke patiënten mag een totale dagelijkse dosering van 8 mg niet worden overschreden en daarom wordt parenterale of orale toediening aanbevolen.

*Patiënten met een slecht sparteïne/debrisoquine metabolisme:*

De plasmahalfwaardetijd van ondansetron is niet gewijzigd bij personen die geclassificeerd zijn als slechte metaboliseerders van sparteïne en debrisoquine. Bij herhaalde toediening zullen dergelijke patiënten dezelfde blootstellingsniveaus laten zien als die van de algemene populatie. Er is geen wijziging van de dagelijkse dosering of doseringsfrequentie vereist.

**Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV):**

**Volwassenen:**

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

Ondansetron kan worden toegediend als een eenmalige dosis van 4 mg, toegediend via intramusculaire of langzame intraveneuze injectie bij de inductie van anesthesie.

Voor de behandeling van vastgesteld PONV:

Een eenmalige dosis van 4 mg gegeven via een intramusculaire of langzame intraveneuze injectie wordt aanbevolen.

**Pediatrische patiënten:**

PONV bij kinderen van  $\geq 1$  maanden en adolescenten

Voor de preventie van PONV bij pediatrische patiënten die een operatie onder algehele anesthesie hebben ondergaan, kan een eenmalige dosis ondansetron worden toegediend via een langzame intraveneuze injectie (minimaal 30 seconden) met een dosering van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg. De injectie kan voorafgaand, tijdens of na de inductie van de anesthesie worden toegediend.

Voor de behandeling van PONV bij pediatriche patiënten die een operatie onder algehele anesthesie hebben ondergaan, kan een eenmalige dosis ondansetron worden toegediend via een langzame intraveneuze injectie (minimaal 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg.

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

**Ouderen:**

Er is beperkte ervaring met het gebruik van ondansetron bij de preventie en behandeling van PONV bij ouderen, maar ondansetron wordt goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar die chemotherapie krijgen.

*Patiënten met nierinsufficiëntie:*

Er is geen wijziging van de dagelijkse dosering of doseringsfrequentie of toedieningsweg vereist.

*Patiënten met leverinsufficiëntie:*

De klaring van ondansetron is aanzienlijk verminderd en de plasmahalfwaardetijd is aanzienlijk verlengd bij personen met matige of ernstige leverinsufficiëntie. Bij dergelijke patiënten mag een totale dagelijkse dosering van 8 mg niet worden overschreden en daarom wordt parenterale of orale toediening aanbevolen.

*Patiënten met een slecht sparteïne / debrisoquine metabolisme:*

De plasmahalfwaardetijd van ondansetron is niet gewijzigd bij personen die geclassificeerd zijn als slechte metabolisateurs van sparteïne en debrisoquine. Bij herhaalde toediening zullen dergelijke patiënten dus dezelfde blootstellingsniveaus laten zien als die van de algemene populatie. Er is geen wijziging van de dagelijkse dosering of doseringsfrequentie vereist.

Wijze van toediening

Voor intraveneuze injectie, intraveneuze infusie na verdunning of intramusculaire toediening.

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere selectieve 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten (bijv. granisetron, dolasetron) of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdig gebruik met apomorfine (zie rubriek 4.5)

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die overgevoelig zijn gebleken voor andere selectieve 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten.

Respiratoire bijwerkingen moeten symptomatisch worden behandeld en clinici moeten hier bijzondere aandacht aan besteden, aangezien dit voortekenen kunnen zijn van overgevoeligheidsreacties.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosis-afhankelijke wijze (zie rubriek 5.1). Bovendien zijn postmarketinggevallen van Torsade de Pointes gerapporteerd bij patiënten die ondansetron gebruiken. Vermijd ondansetron bij patiënten met een congenitaal verlengd QT-syndroom. Ondansetron moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die een QTc-verlenging hebben of kunnen ontwikkelen, inclusief patiënten met elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmieën of

patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die tot QT-verlenging of elektrolytafwijkingen leiden.

Er zijn gevallen van myocardische 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 myocardische worden gewezen.

Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie moeten vóór toediening van ondansetron worden gecorrigeerd.

Er zijn postmarketingmeldingen geweest van patiënten met serotoninesyndroom (inclusief veranderde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonergische geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Als gelijktijdige behandeling met ondansetron en andere serotonergische geneesmiddelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd om de patiënt op passende wijze te observeren.

Aangezien het bekend is dat ondansetron de doorgangstijd in de dikke darm verlengt, moeten patiënten met tekenen van subacute darmobstructie na toediening worden gecontroleerd.

Bij patiënten die een adenotonsillectomie ondergaan kan preventie van misselijkheid en braken met ondansetron een occulte bloeding maskeren. Daarom moeten dergelijke patiënten na het innemen van ondansetron zorgvuldig worden gemonitord.

#### Pediatrische Populatie:

Pediatrische patiënten die ondansetron met hepatotoxische chemotherapeutische middelen krijgen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op een verminderde leverfunctie.

Misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie (CINV):

Als de dosering op basis van mg/kg wordt berekend en wordt toegediend als drie doses met intervallen van 4 uur, zal de totale dagelijkse dosering hoger zijn dan wanneer een eenmalige dosering van 5 mg/m<sup>2</sup> gevolgd door een orale dosering wordt gegeven. De werkzaamheid van deze twee verschillende doseringsschema's zijn niet vergeleken in klinische onderzoeken. Vergelijking van studies indiceert een vergelijkbare werkzaamheid voor beide doseringsschema's (zie rubriek 5.1).

Ondansetron bevat 2,52 mmol (57,6 mg) natrium per maximale dagelijkse dosering van 32 mg. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

#### **4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er is geen bewijs dat ondansetron het metabolisme van andere geneesmiddelen die vaak gelijktijdig met ondansetron worden toegediend, induceert of afremt. Specifieke studies

hebben aangetoond dat er geen interactie is met alcohol, temazepam, furosemide, tramadol, alfentanil, propofol, morfine, lidocaïne of thiopental.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door meerdere hepatische cytochroom P-450-enzymen: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Vanwege de veelheid aan metabole enzymen die in staat zijn om ondansetron te metaboliseren, wordt enzyminhibitie of verminderde activiteit van één enzym (bijvoorbeeld door genetische deficiëntie van CYP2D6) normaal gecompenseerd door andere enzymen. Dit zou moeten resulteren in weinig of geen verandering van de totale ondansetronklaring, waardoor de dosering niet aangepast hoeft te worden.

Voorzichtigheid is geboden wanneer ondansetron gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of elektrolytafwijkingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Gebruik van ondansetron met QT-verlengende geneesmiddelen kan resulteren in extra QT-verlenging. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. anthracyclines (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).

*Serotonergische geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's):* Er zijn postmarketingmeldingen geweest van patiënten met serotoninesyndroom (inclusief veranderde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonergische geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

*Apomorfine:*

Op basis van meldingen van ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies bij toediening van ondansetron met apomorfinehydrochloride, is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

*Fenytoïne, Carbamazepine en Rifampicine:*

Bij patiënten die werden behandeld met krachtige CYP3A4-inductors (d.w.z. fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) was de orale klaring van ondansetron toegenomen en waren de concentraties van ondansetron in het bloed verlaagd.

*Tramadol*

Gegevens uit kleine studies wijzen erop dat ondansetron het analgetische effect van tramadol kan verminderen.

## **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 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

Tests hebben aangetoond dat ondansetron overgaat in de melk van zogende dieren. Daarom wordt aanbevolen dat moeders die ondansetron krijgen hun baby geen borstvoeding geven.

#### Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de effecten van ondansetron op de menselijke vruchtbaarheid.

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

Bij psychomotorische testen beïnvloedt ondansetron de prestaties niet en veroorzaakt het geen sedatie. Op grond van de farmacologie van ondansetron, worden er geen nadelige effecten op dergelijke activiteiten verwacht.

### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als: 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  $< 1/1.000$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ). Bijwerkingen die zeer vaak, vaak en soms voorkomen werden over het algemeen bepaald op basis van klinische onderzoeksgegevens. Hierbij werd rekening gehouden met de incidentie in de placebogroep. Bijwerkingen die zelden en zeer zelden voorkomen werden over het algemeen bepaald op basis van spontane gegevens na het in de handel brengen. De volgende frequenties worden geschat voor de standaard aanbevolen doseringen van ondansetron. De bijwerkingenprofielen bij kinderen en adolescenten waren vergelijkbaar met die bij volwassenen.

#### *Immuunsysteemaandoeningen:*

Zelden: onmiddellijke overgevoeligheidsreacties soms ernstig, inclusief anafylaxie. Anafylaxie kan dodelijk zijn.

Overgevoeligheidsreacties zijn ook waargenomen bij patiënten die overgevoelig zijn voor andere selectieve 5HT<sub>3</sub>-antagonisten.

#### *Zenuwstelselaandoeningen:*

Zeer vaak: hoofdpijn.

Soms: toevallen, bewegingsstoornissen (waaronder extrapiramidale reacties zoals dystonische reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie) (1).

Zelden: duizeligheid, overwegend tijdens snelle IV toediening.

*Oogaandoeningen:*

Zelden: voorbijgaande visuele stoornissen (bijv. wazig zicht) voornamelijk tijdens IV toediening.

Zeer zelden: voorbijgaande blindheid voornamelijk tijdens intraveneuze toediening (2).

*Hartaandoeningen:*

Soms: aritmie, pijn in de borst met of zonder ST-segmentdepressie, bradycardie.

Zelden: tijdelijke veranderingen in het electrocardiogram, inclusief verlenging van het QT-interval en Torsade de Pointes. Deze zijn voornamelijk waargenomen, na intraveneuze toediening van ondansetron.

Onbekend: myocardischemie (zie rubriek 4.4)

*Maagdarmstelselaandoeningen:*

Vaak: het is bekend dat Ondansetron de doorlooptijd in de dikke darm verlengt en bij sommige patiënten constipatie kan veroorzaken.

*Lever- en galaandoeningen:*

Soms: asymptomatische toename van leverfunctietesten\*. \*Deze gebeurtenissen werden vaak waargenomen bij patiënten die chemotherapie kregen met cisplatine.

*Huid- en onderhuidaandoeningen:*

Soms: overgevoeligheidsreacties rond de injectieplaats (bijv. huiduitslag, urticaria, jeuk) kunnen optreden, zich soms uitstrekkend langs de toedieningsader van het geneesmiddel.

*Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:*

Lokale IV injectieplaatsreactie.

*Bloedvataandoeningen:*

Vaak: gevoel van warmte of blozen.

Soms: hypotensie.

*Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen*

Soms: hikken.

1. Waargenomen zonder definitief bewijs van aanhoudende klinische gevolgen.
2. In de meerderheid van de gemelde gevallen van blindheid verdween de blindheid binnen 20 minuten. De meeste patiënten hadden chemotherapeutische middelen gekregen, waaronder cisplatine. Sommige gevallen van voorbijgaande blindheid werden gemeld als corticaal in oorsprong.
3. Deze gebeurtenissen werden vaak waargenomen bij patiënten die chemotherapie kregen met cisplatine.

In individuele gevallen werd voorbijgaande blindheid gemeld bij patiënten die chemotherapeutische middelen zoals cisplatine kregen. Bij de meeste van de gemelde gevallen waren de klachten binnen de 20 minuten verdwenen.

#### ***Pediatrische populatie***

Het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met die bij volwassenen.

#### **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](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosis**

#### **Symptomen en tekenen**

Er is beperkte ervaring met een overdosis ondansetron. In de meeste gevallen waren de symptomen vergelijkbaar met symptomen die gemeld zijn bij patiënten die de aanbevolen doseringen kregen (zie rubriek 4.8). Manifestaties die zijn gemeld, omvatten visuele problemen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale episode met tijdelijk tweedegraads AV-blok. In alle gevallen zijn de symptomen volledig verdwenen. Er is geen specifiek antidotum voor ondansetron; daarom dient in alle gevallen van een vermoedelijke overdosis passende symptomatische en ondersteunende therapie te worden gegeven. Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosering afhankelijke manier. ECG-bewaking wordt aanbevolen in gevallen van overdosis.

#### ***Pediatrische populatie***

Pediatrische gevallen die consistent zijn met het serotoninesyndroom zijn gemeld na onbedoelde orale overdoseringen van ondansetron (geschatte overdosering van 4 mg/kg) bij zuigelingen en kinderen van 12 maanden tot 2 jaar.

#### **Behandeling**

Er is geen specifiek antidotum voor ondansetron, daarom dient in alle gevallen van een vermoede overdosis een passende symptomatische en ondersteunende therapie te worden gegeven.

Indien mogelijk, moet verdere behandeling worden toegepast als dit klinisch geïndiceerd is of als dit wordt aanbevolen door het nationale antigifcentrum.

Het gebruik van ipecacuanha om een overdosis met ondansetron te behandelen wordt niet aanbevolen, omdat patiënten waarschijnlijk niet reageren vanwege de anti-emetische werking van ondansetron zelf.

## **5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: anti-emetica en middelen tegen misselijkheid, serotonine (5HT<sub>3</sub>)-antagonisten, ATC-code: A04A A01

### Werkingsmechanisme

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist. Het precieze werkingsmechanisme bij de beheersing van misselijkheid en braken is niet bekend.

Chemotherapeutische middelen en radiotherapie kunnen de afgifte van 5HT in de dunne darm veroorzaken, waardoor een braakreflex wordt geïnitieerd door activatie van de afferente vagale zenuwbanen via 5HT<sub>3</sub>-receptoren. Ondansetron blokkeert de initiatie van dit reflex. Activering van vagale afferente zenuwbanen kan ook een afgifte van 5HT in de area postrema veroorzaken, die zich onderin het vierde ventrikel bevindt; dit geeft ook een centrale impuls tot braken. Aldus is het effect van ondansetron in de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie waarschijnlijk te wijten aan het antagonisme van 5HT<sub>3</sub>-receptoren op neuronen die zich zowel in het perifere als centrale zenuwstelsel bevinden.

De werkingsmechanismen bij postoperatieve misselijkheid en braken zijn niet bekend, maar berust mogelijk op een soortgelijke processen als die bij cytotoxisch geïnduceerde misselijkheid en braken.

In een farmaco-psychologische studie bij vrijwilligers heeft ondansetron geen sedatief effect aangetoond.

Ondansetron heeft geen invloed op de prolactineconcentraties in het plasma.

De rol van ondansetron in door opiaat geïnduceerd braken is nog niet vastgesteld.

### QT-verlenging

Het effect van ondansetron op het QT<sub>c</sub>-interval werd geëvalueerd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo en positief (moxifloxacin) gecontroleerd, cross-over onderzoek bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. Ondansetron-doses van 8 mg en 32 mg werden intraveneus toegediend gedurende 15 minuten. Bij de hoogst geteste dosering van 32 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% BI) verschil in QT<sub>cF</sub> van placebo na baseline-correctie 19,6 (21,5) msec. Bij de laagst geteste dosering van 8 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% BI) verschil in QT<sub>cF</sub> van placebo na baseline-correctie 5,8 (7,8) msec. In deze studie waren er geen QT<sub>cF</sub>-metingen groter dan 480 msec en was er geen QT<sub>cF</sub>-verlenging langer dan 60 msec. Er werden geen significante veranderingen waargenomen in de gemeten electrocardiografische PR- of QRS-intervallen.

### Pediatrie patiënten

Misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie (CINV)

De werkzaamheid van ondansetron bij de beheersing van braken en misselijkheid veroorzaakt door chemotherapie werd beoordeeld in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij 415 patiënten van 1 tot en met

18 jaar oud (S3AB3006). Op de dagen van chemotherapie ontvingen patiënten 5 mg/m<sup>2</sup> ondansetron intraveneus + ondansetron 4 mg oraal na 8-12 uur of 0,45 mg/kg

ondansetron intraveneus + placebo oraal na 8-12 uur. Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron-siroop tweemaal daags gedurende 3 dagen. Volledige controle van braken op de slechtste dag van de chemotherapie was 49% (5 mg/m<sup>2</sup> 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. Er was geen verschil in de algehele incidentie of aard van bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

Een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (S3AB4003) bij 438 patiënten van 1 tot 17 jaar oud toonde de volledige controle van braken op de zwaarste dag van de chemotherapie aan bij:

- 73% van de patiënten wanneer ondansetron intraveneus werd toegediend in een dosering van 5 mg/m<sup>2</sup> intraveneus samen met 2-4 mg dexamethason oraal
- 71% van de patiënten wanneer ondansetron werd toegediend als siroop in een dosering van 8 mg samen met 2-4 mg dexamethason oraal op de dagen van de chemotherapie.

Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron siroop tweemaal daags gedurende 2 dagen. Er was geen verschil in de algehele incidentie of aard van bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

De werkzaamheid van ondansetron bij 75 kinderen van 6 tot 48 maanden oud werd onderzocht in een open-label, niet-vergelijkende, eenarmige studie (S3A40320). Alle kinderen kregen drie 0,15 mg/kg doses intraveneuze ondansetron, toegediend 30 minuten vóór aanvang van de chemotherapie en vervolgens vier en acht uur na de eerste dosering. Bij 56% van de patiënten was het braken volledig onder controle.

Een andere open-label, niet-vergelijkende, eenarmige studie (S3A239) onderzocht de werkzaamheid van één intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg ondansetron, gevolgd door twee orale ondansetron doses van 4 mg voor kinderen van <12 jaar en 8 mg voor kinderen van middelbare leeftijd  $\geq$  12 jaar (totaal aantal kinderen n=28). Bij 42% van de patiënten was het braken volledig onder controle.

#### Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV)

De werkzaamheid van een eenmalige dosis ondansetron voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie bij 670 kinderen van 1 tot 24 maanden (post-conceptuele leeftijd  $\geq$  44 weken, gewicht  $\geq$  3 kg). Inbegrepen proefpersonen werden gepland om electieve chirurgie te ondergaan onder algemene anesthesie en hadden een ASA-status  $\leq$  III. Een eenmalige dosis ondansetron 0,1 mg/kg werd toegediend binnen vijf minuten na inductie van de anesthesie. Het aantal proefpersonen dat ten minste één emetische episode tijdens de 24-uursbeoordelingsperiode (ITT) ondervond, was groter voor patiënten die placebo kregen dan degenen die ondansetron kregen (28% vs. 11%, p <0,0001).

Er zijn 4 dubbelblinde, placebogecontroleerde studies gedaan onder 1469 mannen en vrouwen (2 tot 12 jaar) die algemene anesthesie ondergingen. Patiënten werden gerandomiseerd voor ofwel eenmalige intraveneuze doseringen ondansetron (0,1 mg/kg voor pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht van 40 kg of minder, 4 mg voor pediatrie patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 40 kg, aantal patiënten = 735) of placebo (aantal patiënten = 734). Het studiegeneesmiddel werd toegediend gedurende ten minste 30 seconden, onmiddellijk voorafgaand aan of volgend op anesthesie-inductie. Ondansetron was significant effectiever 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 pediatrie patiënten - respons van de behandeling gedurende 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 episodes van braken, redding of terugtrekking

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron zijn bij herhaalde dosering onveranderd.

Een direct verband tussen de plasmaconcentratie en het anti-emetisch effect is niet vastgesteld.

### Absorptie

Na orale toediening wordt ondansetron passief en volledig geabsorbeerd uit het maag-darmkanaal en ondergaat het first-pass metabolisme. Piekplasmaconcentraties van ongeveer 30 ng/ml worden ongeveer 1,5 uur na een dosering van 8 mg bereikt. Bij doseringen hoger dan 8 mg neemt de systemische blootstelling aan ondansetron meer dan evenredig toe; dit is mogelijk het gevolg van een lichte vermindering van het first-pass-metabolisme bij hogere orale doses. De biologische beschikbaarheid, na orale toediening, wordt licht verhoogd door de aanwezigheid van voedsel, maar wordt niet beïnvloed door maagzuurremmers. Studies bij gezonde oudere vrijwilligers hebben een lichte, maar klinisch niet-significante, leeftijdsgerelateerde toename van zowel de orale biologische beschikbaarheid (65%) als de halfwaardetijd (5 uur) van ondansetron aangetoond.

Een 4 mg-intraveneuze infusie van ondansetron gedurende meer dan 5 minuten resulteert in piekplasmaconcentraties van ongeveer 65 ng/ml. Na intramusculaire toediening van ondansetron worden binnen de 10 minuten na de injectie maximale plasmaconcentraties van ongeveer 25 ng/ml bereikt.

## Distributie

De dispositie van ondansetron na orale, intramusculaire (IM) en intraveneuze (IV) dosering bij volwassenen is vergelijkbaar met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 3 uur en een steady-state distributievolume van ongeveer 140 liter. Equivalente systemische blootstelling wordt bereikt na de IM en IV toediening van ondansetron.

Ondansetron is niet sterk eiwitgebonden (70-76%).

## Biotransformatie

Ondansetron wordt voornamelijk door levermetabolisme via meerdere enzymatische routes uit de systemische circulatie geklaard. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (het debrisoquine polymorfisme) heeft geen effect op de farmacokinetiek van ondansetron.

## Eliminatie

Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosering wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De terminale halfwaardetijd is ongeveer 3 uur.

De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron zijn bij herhaalde dosering onveranderd.

## ***Speciale Patiëntenpopulaties***

### ***Pediatrische populatie (kinderen en adolescenten van 1 maand tot en met 17 jaar oud)***

Bij pediatrie patiënten van 1 tot 4 maanden oud (n=19) die een operatie ondergingen, was de naar gewicht genormaliseerde klaring ongeveer 30% langzamer dan bij patiënten van 5 tot 24 maanden oud (n=22), maar vergelijkbaar met de patiënten van 3 tot 12 jaar oud. De halfwaardetijd in de patiëntenpopulatie van 1 tot 4 maanden oud was gemiddeld 6,7 uur in vergelijking met 2,9 uur voor patiënten van 5 tot 24 maanden en 3 tot 12 jaar oud. De verschillen in farmacokinetische parameters in de patiëntenpopulatie van 1 tot 4 maanden kunnen gedeeltelijk worden verklaard door het hogere percentage van het totale lichaamswater bij pasgeborenen en zuigelingen en een hoger distributievolume voor in water oplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatrie patiënten van 3 tot 12 jaar oud die electieve chirurgie ondergingen met algemene anesthesie, waren de absolute waarden voor zowel de klaring als het distributievolume van ondansetron verminderd in vergelijking met waarden bij volwassen patiënten. Beide parameters namen lineair met het gewicht toe en bij een leeftijd van 12 jaar benaderden de waarden die van jonge volwassenen. Wanneer de klaring en het distributievolume waren genormaliseerd op basis van het lichaamsgewicht, waren de waarden voor deze parameters vergelijkbaar tussen de verschillende leeftijdsgroepen. Gebruik van op gewicht gebaseerde dosering compenseert voor leeftijdgerelateerde veranderingen en is effectief bij het normaliseren van de systemische blootstelling bij pediatrie patiënten.

De farmacokinetische populatie-analyse werd uitgevoerd bij 428 proefpersonen (kankerpatiënten, chirurgiepatiënten en gezonde vrijwilligers) van 1 maand tot 44 jaar oud na de intraveneuze toediening van ondansetron. Op basis van deze analyse was de

systemische blootstelling (AUC) van ondansetron na orale of IV dosering bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met volwassenen, met uitzondering van zuigelingen van 1 tot 4 maanden oud. Het volume was gerelateerd aan de leeftijd en was lager bij volwassenen dan bij zuigelingen en kinderen. De klaring was gerelateerd aan het gewicht, maar niet aan de leeftijd, met uitzondering van baby's van 1 tot 4 maanden oud. Het is moeilijk om te concluderen of er een extra verlaging van de klaring was gerelateerd aan leeftijd bij zuigelingen van 1 tot 4 maanden of gewoon inherente variabiliteit vanwege het lage aantal onderzochte personen in deze leeftijdsgroep. Omdat patiënten jonger dan 6 maanden oud alleen een eenmalige dosering krijgen bij PONV, is een verminderde klaring waarschijnlijk niet klinisch relevant.

### *Ouderen*

Vroege fase I-studies bij gezonde oudere vrijwilligers vertoonden een lichte leeftijdsgerelateerde afname in klaring en een toename in halfwaardetijd van ondansetron. Een brede interindividuele variabiliteit resulteerde echter in een aanzienlijke overlapping in farmacokinetische parameters tussen jonge (<65 jaar) en oudere proefpersonen ( $\geq 65$  jaar) en er waren geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen jonge en oudere kankerpatiënten die deelgenomen hadden aan klinische CINV-onderzoeken ter ondersteuning van een andere doseringsaanbeveling voor ouderen.

Op basis van recentere ondansetron-plasmaconcentraties en blootstellingsresponsmodellering wordt een groter effect op QTcF voorspeld bij patiënten van  $\geq 75$  jaar oud dan bij jonge volwassenen. Specifieke doseringsinformatie wordt verstrekt voor patiënten ouder dan 65 jaar oud en ouder dan 75 jaar oud voor IV-dosering (zie rubriek 4.2).

### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15-60 ml/min) zijn zowel de systemische klaring als het distributiesvolume verminderd na een intraveneuze toediening van ondansetron, resulterend in een lichte, maar klinisch niet-significante toename van de eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). Een studie bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die regelmatige hemodialyse nodig hadden (bestudeerd tussen dialyses) toonde aan dat de farmacokinetiek van ondansetron nagenoeg onveranderd was na een intraveneuze toediening.

### *Leverinsufficiëntie*

Na orale, intraveneuze of intramusculaire dosering bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is de systemische klaring van ondansetron duidelijk verminderd met verlengde eliminatiehalfwaardetijden (15-32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid die 100% nadert als gevolg van verminderd pre-systemisch metabolisme.

### *Geslachtsverschillen*

Geslachtsverschillen werden getoond in de dispositie van ondansetron. Vrouwen hebben een grotere snelheid en mate van absorptie na een orale dosering en verminderde systemische klaring en distributievolume (aangepast voor 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 toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Ondansetron en zijn metabolieten hopen zich op in de melk van ratten met een melk: plasma-ratio van 5.2:1.

Een studie in gekloonde menselijke hartionekanalen heeft aangetoond dat ondansetron het potentieel heeft om cardiale repolarisatie te beïnvloeden via blokkade van de hERG kaliumkanalen.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Citroenzuur monohydraat

Natriumcitraat

Natriumchloride

Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Ondansetron Baxter 2 mg/ml, oplossing voor injectie mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen behalve die genoemd in rubriek 6.6.

Ondansetron Baxter 2 mg/ml, oplossing voor injectie mag niet in dezelfde spuit of hetzelfde infuus worden toegediend als bij alle andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

Niet geopend

3 jaar

Injectie

Na de eerste opening dient het geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt.

Infusie

Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik is aangetoond gedurende 36 uur bij 2-8°C met de oplossingen gegeven in rubriek 6.6.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal gesproken is de houdbaarheid niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

*Zoals verpakt voor verkoop:*

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

Bewaar ampullen in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de opslagcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

2 ml type 1 heldere glazen ampullen met 2 ml oplossing.

5 ml type 1 heldere glazen ampullen met 4 ml oplossing.

Elke verpakking bevat 25 ampullen met een glazen ampul van 2 ml of 5 ml.

Elke verpakking bevat 5 ampullen met een glazen ampul van 2 ml of 5 ml

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

**Compatibiliteit met intraveneuze vloeistoffen:** 0,08 mg/ml concentratie van Ondansetron met elk verdunningsmiddel bij een opslag van 2-8 °C gedurende 36 uur.

De oplossing mag niet worden gesteriliseerd in een autoclaaf.

De oplossing moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd (ook na verdunning). Alleen heldere oplossingen die nagenoeg vrij zijn van deeltjes, moeten worden gebruikt. Niet gebruiken als de container is beschadigd.

De verdunde oplossingen moeten worden beschermd tegen licht.

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

Ondansetron Baxter 2 mg/ml, oplossing voor injectie mag alleen worden gemengd met de aanbevolen infusie-oplossingen:

- Natriumchloride intraveneuze infusie BP 0,9% g/v
- Glucose intraveneuze infusie BP 5% g/v
- Mannitol intraveneuze infusie BP 10% g/v
- Ringers intraveneuze infusie
- Kaliumchloride 0,3% g/v en natriumchloride 0,9% g/v intraveneuze infusie BP
- Kaliumchloride 0,3% g/v en glucose 5% g/v intraveneuze infusie BP

Compatibiliteitsstudies zijn uitgevoerd in polyvinylchloride-infuuszakken, niet-polyvinylchloride-infuuszakken, Ph. Eur. type I glazen flessen en toedieningssets van polyvinylchloride. Er wordt aangenomen dat adequate stabiliteit ook wordt verleend door het gebruik van polyethyleen infuuszakken of type 1 glazen flessen.

Verdunningen van ondansetron in natriumchloride 0,9% g/v of glucose 5% g/v bleken stabiel te zijn in spuitjes van polypropyleen. Er wordt aangenomen dat ondansetron

voorinjectie verdund met andere compatibele infusievloeistoffen stabiel zou zijn in spuiten van polypropyleen.

***Compatibiliteit met andere geneesmiddelen:***

Ondansetron Baxter 2 mg/ml, oplossing voor injectie kan worden toegediend door intraveneuze infusie met een snelheid van 1 mg/uur, bijv. via een infusiezak of spuitpomp. De volgende geneesmiddelen kunnen worden toegediend via de Y-lijn van de toedieningsset van Ondansetron Baxter 2 mg/ml, oplossing voor injectie voor ondansetron-concentraties van 16 tot 160 microgram/ml (bijv. respectievelijk 8 mg/500 ml en 8 mg/50 ml);

***Cisplatine:***

Concentraties tot 0,48 mg/ml (bijv. 240 mg in 500 ml) toegediend gedurende één tot acht uur.

***5-Fluorouracil:***

Concentraties tot 0,8 mg/ml (bijv. 2,4 g in 3 liter of 400 mg in 500 ml) toegediend met een snelheid van ten minste 20 ml per uur (500 ml per 24 uur). Hogere concentraties van 5-fluorouracil kunnen precipitatie van ondansetron veroorzaken. De infusie van 5-fluorouracil kan tot 0,045% g/v magnesiumchloride bevatten in aanvulling op andere hulpstoffen die aangetoond hebben dat ze compatibel zijn.

***Carboplatine:***

Concentraties in het bereik van 0,18 mg/ml tot 9,9 mg/ml (bijv. 90 mg in 500 ml tot 990 mg in 100 ml), toegediend gedurende tien minuten tot een uur.

***Etoposide:***

Concentraties in het bereik van 0,14 mg/ml tot 0,25 mg/ml (bijv. 72 mg in 500 ml tot 250 mg in 1 liter), toegediend gedurende dertig minuten tot een uur.

***Ceftazidim:***

Doseringen in het bereik van 250 mg tot 2.000 mg gereconstitueerd met water voor injecties BP zoals aanbevolen door de fabrikant (bijv. 2,5 ml voor 250 mg en 10 ml voor 2 g ceftazidim) en gegeven als een intraveneuze bolusinjectie gedurende ongeveer vijf minuten.

***Cyclofosfamide:***

Doseringen in het bereik van 100 mg tot 1 g, gereconstitueerd met water voor injecties BP, 5 ml per 100 mg cyclofosfamide, zoals aanbevolen door de fabrikant en gegeven als een intraveneuze bolusinjectie gedurende ongeveer vijf minuten.

***Doxorubicine:***

Doseringen in het bereik van 10-100 mg, gereconstitueerd met water voor injecties BP, 5 ml per 10 mg doxorubicine, zoals aanbevolen door de fabrikant en gegeven als een intraveneuze bolusinjectie gedurende ongeveer 5 minuten.

***Dexamethason:***

Dexamethason natriumfosfaat 20 mg kan worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie gedurende 2-5 minuten via de Y-lijn van een infusieset die 8 of 16 mg ondansetron levert, verdund in 50-100 ml van een compatibele infusievloeistof gedurende ongeveer 15 minuten. Er is aangetoond dat dexamethason natriumfosfaat en ondansetron verenigbaar zijn en dat deze middelen via dezelfde toedieningsset kunnen worden gegeven, resulterend in lijn-concentraties van 32 microgram/ml - 2,5 mg/ml voor dexamethason natriumfosfaat en 8 microgram/ml - 1 mg/ml voor ondansetron.

## **7 HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Baxter B.V.  
Kobaltweg 49  
3542CE Utrecht, Nederland

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

RVG 101235

## **9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 oktober 2010  
Datum van laatste verlenging: 23 juli 2014

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 23 februari 2022