

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Accord 2 mg/ml, oplossing voor injectie of infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie of infusie bevat 2 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloride dihydraat)

Elke ampul van 2 ml bevat 4 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloride dihydraat).

Elke ampul van 4 ml bevat 8 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloride dihydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect: 1 ml oplossing voor injectie of infusie bevat 3,62 mg natrium als natriumcitraat, natriumchloride en natriumhydroxide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie

Heldere, kleurloze oplossing

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

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

Pediatrische populatie:

Behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie bij kinderen ≥ 6 maanden.

Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen ≥ 1 maand.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie en radiotherapie (CINV)

Volwassenen:

Het emetogeen effect van kankerbehandeling is afhankelijk van de doses en de combinaties van de toegepaste chemotherapeutische en radiotherapeutische behandelingsschema's. De toedieningswijze en

de dosering van ondansetron moet flexibel zijn en variëren van 8-32 mg/dag en worden vastgesteld zoals hieronder beschreven.

Emetogene chemotherapie en radiotherapie:

Ondansetron kan rectaal, oraal (tabletten of siroop), intraveneus of intramusculair worden toegediend.

Bij de meeste patiënten die worden behandeld met emetogene chemotherapie of radiotherapie dient direct voor de behandeling 8 mg ondansetron te worden toegediend als een trage intraveneuze injectie (in minimaal 30 seconden) of intramusculaire injectie. Daarna wordt om de twaalf uur 8 mg oraal toegediend.

Om laat of aanhoudend braken na de eerste 24 uur te voorkomen, dient de orale of rectale behandeling met ondansetron tot 5 dagen na een behandelingscyclus te worden voortgezet.

Sterk emetogene chemotherapie:

Bij patiënten die een sterk emetogene chemotherapie ondergaan, bijv. met hoge doses cisplatine, kan ondansetron oraal, rectaal, intraveneus of intramusculair worden gegeven. 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 minimaal 30 seconden) of intramusculaire injectie direct voor chemotherapie.
- Een dosis van 8 mg door middel van een langzame intraveneuze injectie (in minimaal 30 seconden) of intramusculaire doses van 8 mg twee of 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 verdund in 50-100 ml fysiologische zoutoplossing of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en per infuus worden toegediend gedurende minimaal 15 minuten onmiddellijk voor de aanvang van de chemotherapie. De initiële dosis ondansetron mag worden gevolgd door twee additionele doses van 8 mg (in minimaal 30 seconden) of intramusculaire doses, vier uur van elkaar gescheiden.
- Een enkele dosis van meer dan 16 mg mag niet worden gegeven vanwege de dosisafhankelijke verhoging van het risico op verlenging van het QT-interval (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1).

De keuze van het doseringsschema dient te worden bepaald aan de hand van de ernst 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 laat of aanhoudend braken na de eerste 24 uur te voorkomen, dient de orale of rectale behandeling met ondansetron tot 5 dagen na een behandelingscyclus te worden voortgezet.

Pediatrische populatie:

CINV bij kinderen \geq 6 maanden en adolescenten:

De dosis die moet worden gebruikt bij CINV kan worden berekend op basis van lichaamsoppervlakte (BSA) of gewicht – zie hieronder. In pediatrie klinische studies werd ondansetron gegeven door intraveneuze infusie, verdund in 25 tot 50 ml fysiologische zoutoplossing of andere compatibele infusievloeistof en toegediend gedurende niet minder dan 15 minuten.

Dosering op basis van het gewicht resulteert in hogere dagdoseringen dan dosering op basis van het BSA – zie rubriek 4.4 en 5.1.

Ondansetronhydrochloride dient te worden verdund in 5% dextrose of 0,9% natriumchloride of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en intraveneus worden toegediend gedurende niet minder dan 15 minuten.

Er zijn geen gegevens bekend uit gecontroleerde klinische onderzoeken over het gebruik van Ondansetron Injectie voor de preventie van vertraagde of langdurige CINV. Er zijn geen gegevens bekend uit gecontroleerde klinische onderzoeken over het gebruik van Ondansetron Injectie bij kinderen voor de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door radiotherapie.

Dosering op basis van BSA:

Ondansetron dient direct voor chemotherapie als enkelvoudige intraveneuze dosis van 5 mg/m² te worden toegediend. De enkelvoudige intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

Orale dosering kan twaalf uur later beginnen en mag 5 dagen lang worden voortgezet (Tabel 1).

De totale dosering gedurende 24 uur (in verdeelde doses) mag niet hoger zijn dan 32 mg, de dagdosering voor volwassenen.

Tabel 1: Dosering op basis van BSA bij chemotherapie – kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten

BSA	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg stroop na 12 uur	2 mg stroop om de 12 uur
≥ 0,6 tot ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg stroop na 12 uur	4 mg stroop om de 12 uur
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 8 mg stroop na 12 uur	8 mg stroop om de 12 uur

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

^b De totale dosering gedurende 24 uur (in verdeelde giften) mag niet hoger zijn dan 32 mg, de dagdosering voor volwassenen.

NB: Mogelijk zijn niet alle farmaceutische vormen beschikbaar.

Dosering op basis van lichaamsgewicht:

Dosering op basis van het gewicht resulteert in hogere dagdoseringen dan dosering op basis van het BSA (rubrieken 4.4 en 5.1).

Ondansetron dient direct voor chemotherapie als enkelvoudige intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg te worden toegediend. De enkelvoudige intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

Er mogen nog twee intraveneuze vervolgdoses worden gegeven met tussenpozen van 4 uur.

Orale dosering kan 12 uur later beginnen en mag 5 dagen lang worden voortgezet (Tabel 2).

De totale dosis gedurende 24 uur (in verdeelde giften) mag niet hoger zijn dan 32 mg, de dagdosering voor volwassenen.

Tabel 2: Dosering op basis van gewicht bij chemotherapie – kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten

Gewicht	Dag 1 ^(a,b)	Dag 2-6 ^(b)
≤10 kg	Maximaal 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. om de 4 uur.	2 mg stroop om de 12 uur
> 10 kg	Maximaal 3 doses van 0,15 mg/kg i.v. om de 4 uur.	4 mg stroop om de 12 uur

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

^b De totale dosering gedurende 24 uur (in verdeelde giften) mag niet hoger zijn dan 32 mg, de dagdosering voor volwassenen.

NB: Mogelijk zijn niet alle farmaceutische vormen beschikbaar.

Ouderen:

Bij patiënten in de leeftijd van 65 tot 74 jaar kan het doseringsschema van volwassenen worden gevolgd. Alle intraveneuze doses moeten worden verdund in 50-100 ml fysiologische zoutoplossing of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en geïnfuseerd gedurende 15 minuten.

Bij patiënten van 75 jaar of ouder mag de initiële intraveneuze dosis ondansetron niet meer dan 8 mg bedragen. Alle intraveneuze doses moeten worden verdund in 50-100 ml fysiologische zoutoplossing of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en geïnfuseerd gedurende 15 minuten. De initiële dosis van 8 mg mag worden gevolgd door twee additionele doses van 8 mg geïnfuseerd gedurende 15 minuten en niet binnen 4 uur van elkaar gegeven (zie rubriek 5.2).

Patiënten met nierinsufficiëntie:

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

Patiënten met leverinsufficiëntie:

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

Patiënten met een slechtwerkend sparteïne/debrisoquine metabolisme

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

Post-operatieve misselijkheid en braken (PONV):

Volwassenen:

Voor de preventie van PONV: Ondansetron kan oraal of door middel van intraveneuze of intramusculaire injectie worden toegediend.

Ondansetron mag bij inductie van anesthesie door middel van een enkelvoudige dosis intramusculair of langzaam intraveneus geïnjecteed worden.

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

Pediatrische patiënten:

PONV bij kinderen \geq 1 maand en adolescenten.

Ter preventie van PONV bij pediatrische patiënten die onder algehele verdoving geopereerd worden, kan ondansetron door middel van een langzame intraveneuze injectie worden toegediend (niet minder dan 30 seconden) in een enkelvoudige dosis van 0,1 mg/kg tot maximaal 4 mg, hetzij vóór, hetzij tijdens of na de inductie van de anesthesie.

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

Ouderen: Er is beperkte 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.

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 worden overschreden. Daarom wordt parenterale of orale toediening aanbevolen.

Patiënten met een zwak sparteïne/debrisoquine metabolisme:

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is niet gewijzigd bij patiënten met een langzame metabolisatie van sparteïne en debrisoquine. Bijgevolg zullen deze patiënten, na herhaalde toediening, niet aan hogere doses van het geneesmiddel worden blootgesteld dan de patiënten in de algemene populatie. Er is geen aanpassing van de dagelijkse dosis of toedieningsfrequentie vereist.

Wijze van toediening

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ondansetron wordt grotendeels gemetaboliseerd in de lever. De hepatische klaring neemt af en de halfwaardetijd neemt toe bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Vanwege de beperkte ervaring met deze patiënten is voorzichtigheid geboden bij de behandeling. De dagdosering moet worden aangepast bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

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

Bijwerkingen op het ademhalingsstelsel dienen symptomatisch te worden behandeld. Artsen dienen speciale aandacht aan dit soort bijwerkingen te schenken aangezien ze voorboden van overgevoeligheidsreacties kunnen zijn.

Ondansetron verlengt het QT-interval op een dosisafhankelijke manier (zie rubriek 5.1). Bovendien zijn er post-marketing gevallen 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 QTc-interval hebben of die deze aandoening kunnen ontwikkelen, waaronder patiënten met elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmie of patiënten die andere geneesmiddelen gebruiken die verlenging van het QT-interval of elektrolytafwijkingen kunnen veroorzaken.

Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dienen te worden gecorrigeerd, alvorens ondansetron wordt toegediend.

Er zijn post-marketing meldingen bekend over patiënten met het serotonine syndroom (inclusief veranderde mentale gesteldheid, autonome instabiliteit en neuromusculaire abnormaliteiten) na gelijktijdig gebruik van ondansetron met andere serotonerge geneesmiddelen (inclusief selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs) en serotonine noradrenaline heropname remmers (SNRIs)). Indien gelijktijdig gebruik van ondansetron met serotonerge geneesmiddelen vanuit klinisch oogpunt gerechtvaardigd is, wordt passende observatie van de patiënt geadviseerd.

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 adenotonsillaire operatie hebben ondergaan, kan ondansetron, toegediend ter preventie van misselijkheid en braken, bloedingen maskeren. Daarom moeten deze patiënten zorgvuldig medisch worden begeleid na de toediening van ondansetron.

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.

Dit geneesmiddel bevat 7,24 mg natrium per ampul van 2 ml (of 14,48 mg per ampul van 4 ml), overeenkomend met 0,36% (of 0,72%) van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Pediatrische populatie:

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

CINV:

Als de dosis wordt berekend op basis van mg/kg en er met tussenposen van 4 uur drie doses worden toegediend, zal de totale dagdosering hoger zijn dan als er een enkelvoudige dosis van 5 mg/m² wordt gegeven, gevolgd door een orale dosis. De vergelijkende werkzaamheid van deze twee verschillende doseringsschema's is nog niet in klinische studies onderzocht. Vergelijking van verschillende onderzoeken wijst erop dat de werkzaamheid van beide regimes hetzelfde is (zie rubriek 5.1).

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 worden toegediend, induceert of remt. Specifieke studies hebben aangetoond dat ondansetron geen farmacokinetische interacties vertoont met alcohol, tramadol, furosemide, propofol of temazepam.

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 één 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 als ondansetron gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of elektrolytenafwijkingen kunnen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Het gebruik van ondansetron in combinatie met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen kan extra verlenging van het QT-interval tot gevolg hebben. Gelijktijdig gebruik van ondansetron en cardiotoxische middelen (bijv. anthracyclinen zoals doxorubicine, daunorubicine of trastuzimab), antibiotica (zoals erythromycine), antischimmelmiddelen (zoals ketocolazol), anti-aritmica (zoals amiodaron) en bèta-blokkers (zoals atenolol of timolol) kan het risico op aritmieën vergroten (zie rubriek 4.4).

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's):

Er zijn postmarketingmeldingen over patiënten met serotoninesyndroom (waaronder een veranderde mentale staat, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig gebruik van ondansetron met andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's). (Zie rubriek 4.4.)

Apomorfine:

Op basis van meldingen van ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies wanneer ondansetron samen met apomorfinehydrochloride werd toegediend, is het gelijktijdige gebruik van apomorfine en ondansetron gecontraïndiceerd.

Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine: bij patiënten die worden behandeld met krachtige CYP3A4-inductoren (bijv. fenytoïne, carbamazepine en rifampicine), nam de orale klaring van ondansetron toe en de ondansetron bloedconcentratie af.

Tramadol

Gegevens uit kleine studies tonen aan dat ondansetron het analgetische effect van tramadol kan verminderen.

De absorptie van oraal toegediende ondansetron wordt niet beïnvloed door antacida.

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 (zie rubriek 5.3).

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

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de uitscheiding van ondansetron in de moedermelk bij de mens. Testen hebben aangetoond dat ondansetron overgaat in de moedermelk van zogende dieren. Het verdient daarom aanbeveling om de borstvoeding stop te zetten als ondansetron wordt toegediend.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de effecten van ondansetron op de menselijke vruchtbaarheid. Er zijn geen effecten van ondansetron op de vruchtbaarheid bij proefdieren (zie rubriek 5.3).

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

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder aangegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$). Zeer vaak, vaak en soms voorkomende gevallen waren in het algemeen vastgesteld tijdens de klinische onderzoeken. De incidentie van placebo werd hierbij meegenomen. Zelden en zeer zelden voorkomende gevallen zijn over het algemeen vastgesteld op basis van spontane postmarketingmeldingen.

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

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties, soms ernstig, inclusief anafylaxie*.

Niet bekend: Rash, pruritus

* Zie rubriek 4.4.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn.

Soms: Insulten, bewegingsstoornissen (inclusief extrapiramidale reacties zoals dystonie reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie), gemeld zonder sluitend bewijs dat dit langdurige klinische gevolgen zou hebben;

Zelden: Duizeligheid tijdens snelle i.v. toediening.

Oogaandoeningen

Zelden: Voorbijgaande visusstoornissen (bijv. wazig zien), voornamelijk gedurende i.v. toediening.

Zeer zelden: Tijdelijke blindheid, voornamelijk gedurende snelle intraveneuze toediening.

Bij het merendeel van de gemelde gevallen verdween de blindheid binnen 20 minuten. De meeste patiënten kregen ook chemotherapie, waaronder o.a. cisplatine. Enkele gevallen van voorbijgaande blindheid zijn gemeld als corticaal van oorsprong.

Hartaandoeningen*

Soms: Aritmieën, pijn op de borst met of zonder ST-segment depressie, bradycardie.

Zelden: Verlenging van het QT-interval (waaronder Torsade de Pointes).

Niet bekend: Myocardischemie (zie rubriek 4.4)

* Zie rubriek 4.4

Bloedvataandoeningen

Vaak: Gevoel van warmte of flushing.

Soms: Hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hikken.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Obstipatie*.

Zelden: Diarree en abdominale pijn *

* Zie rubriek 4.4

Lever- en galaandoeningen

Soms: Asymptomatische stijgingen van leverfunctietesten*#.

* Zie rubriek 4.4

Deze reacties werden vaak gezien bij patiënten die chemotherapie kregen met cisplatine

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer zelden: Ernstige bulleuze huidreacties, waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Plaatselijke reacties op de i.v. injectieplaats

Niet bekend: Oedeem

Bijwerkingen bij kinderen en adolescenten

De bijwerkingenprofielen bij kinderen en adolescenten waren vergelijkbaar met die van volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. (website: www.lareb.nl)

4.9 Overdosering

Symptomen en verschijnselen

Er is weinig ervaring met 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 dosering kregen (zie rubriek 4.8). Gemelde symptomen zijn onder andere visusstoornissen, ernstige obstipatie, hypotensie en een vasovagale reactie met een transiënt tweedegraads AV-blok.

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

Gevalen in overeenstemming met serotoninesyndroom zijn gemeld bij jonge kinderen na orale overdoses.

Pediatrische populatie

Pediatriese 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 voor ondansetron. Daarom dient in alle gevallen waarbij een vermoeden van een overdosis bestaat, een geschikte symptomatische en ondersteunende behandeling te worden gegeven.

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: 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 en radiotherapie kunnen leiden tot het vrijkomen van 5HT in de dunne darm, hetgeen een braakreflex veroorzaakt door activering van de vagale afferente zenuwbanen door middel van 5HT₃-receptoren. Ondansetron blokkeert het ontstaan van deze reflex. Activering van vagale afferente zenuwbanen kan ook leiden tot het vrijkomen van 5HT in de area postrema, op de bodem van het vierde ventrikel, en dit kan via een centraal mechanisme ook braken veroorzaken. De werking van ondansetron bij de behandeling van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie is derhalve 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.

Uit onderzoek is gebleken dat ondansetron psychomotorisch functioneren niet verstoort en geen sederend effect heeft.

Ondansetron heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van prolactine. Uit klinische studies blijkt dat andere formuleringen van ondansetron zoals zetabletten minder effectief dan ondansetron-injectie/-tabletten zijn bij de behandeling van misselijkheid en braken geïnduceerd door cisplatine.

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 QTc-interval onderzocht.

Er werden onder andere doses ondansetron van 8 mg en 32 mg gebruikt, die gedurende een intraveneus infuus van 15 minuten werden toegediend. Bij de hoogste onderzochte dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde verschil in QTcF (bovenste limiet van 90% BI) 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 verschil in QTcF (bovenste limiet van 90% BI) 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.

Pediatrische populatie

CINV

In een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek onder 415 patiënten in de leeftijd van 1-18 jaar is de werkzaamheid bepaald van ondansetron bij de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt

door chemotherapie voor kanker (S3AB3006). Op de dagen van chemotherapie kregen de patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m² intraveneus plus ondansetron 4 mg oraal na 8-12 uur, ofwel ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus plus placebo na 8-12 uur. Na de chemotherapie kregen beide groepen 3 dagen lang tweemaal daags 4 mg ondansetron stroop 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 1-17 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 2-4 mg dexamethason oraal

71% van de patiënten wanneer 8 mg ondansetron als stroop werd toegediend en werd gecombineerd met 2-4 mg dexamethason oraal op de dagen van chemotherapie.

Na de chemotherapie kregen beide groepen 2 dagen lang tweemaal daags 4 mg ondansetron stroop toegediend. Er was geen verschil in de totale frequentie of aard van bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

In een open-label, niet-vergelijkend onderzoek met één arm werd de werkzaamheid van ondansetron bij 75 pediatrische patiënten in de leeftijd van 6-48 maanden onderzocht (S3A40320). Alle kinderen kregen drie doses van 0,15 mg/kg intraveneus ondansetron, toegediend 30 minuten voor het begin van de chemotherapie en 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-operatief onderzoek met één arm (S3A239) werd de werkzaamheid onderzocht van een enkelvoudige intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg ondansetron gevolgd door twee doses ondansetron 4 mg bij kinderen < 12 jaar, en 8 mg bij kinderen ≥ 12 jaar (totaal aantal kinderen n = 28). Bij 42% van de patiënten werd het braken volledig onder controle gebracht.

PONV

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek onder 670 pediatrische patiënten in de leeftijd van 1-24 maanden (postconceptuele leeftijd ≥ 44 weken, gewicht ≥ 3 kg) werd de werkzaamheid onderzocht van een enkelvoudige dosis ondansetron in de preventie van post-operatieve misselijkheid en braken. De patiënten die bij het onderzoek werden betrokken, moesten onder algehele narcose een intensieve chirurgische ingreep ondergaan en hadden een ASA-status ≤ III. Binnen vijf minuten na de inductie van de anesthesie werd een enkelvoudige dosis ondansetron 0,1 mg/kg toegediend. Het aantal patiënten dat in de beoordelingsperiode van 24 uur (ITT) ten minste éénmaal 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 (2-12 jaar) die een algehele narcose 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 te onderzoeken geneesmiddel werd minstens 30 seconden lang 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 Tabel 3 samengevat.

Tabel 3: Voorkoming en behandeling van PONV bij pediatrische patiënten – respons op de behandeling gedurende 24 uur

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 episodes, verlossing of onthouding

Ondansetron heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van prolactine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron veranderen niet na herhaalde toediening.

a) Algemene kenmerken van ondansetron

Absorptie

Na orale toediening van 8 mg wordt een piekplasmaconcentratie van 30 mg/ml bereikt na ongeveer 1,5 uur. Bij doses boven de 8 mg neemt de blootstelling aan ondansetron meer dan dosisevenredig toe.

De gemiddelde biologische beschikbaarheid bij gezonde mannelijke vrijwilligers na toediening van een enkelvoudige 8 mg tablet is ongeveer 55 tot 60%.

De biologische beschikbaarheid in aanwezigheid van voedsel is 17% hoger. Deze toename is niet significant.

Na i.v. toediening van ondansetron wordt een vergelijkbare systemische blootstelling verkregen.

Distributie

De plasma-eiwitbinding bedraagt 70 – 76%. Het theoretische distributievolume bedraagt 2,5 l/kg.

Biotransformatie

Ondansetron wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door verschillende cytochroom-P450-enzymen: CYP3A4, CYP1A2 en CYP2D6. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (fenotype 2D6 'slechtwerkende metaboliseerders') heeft geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van ondansetron.

Eliminatie

De metabolieten worden uitgescheiden in de feces en in de urine. Minder dan 5% van ondansetron wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De terminale halfwaardetijd van ondansetron na orale of i.v. toediening is ongeveer hetzelfde en bedraagt ongeveer 3 uur.

De farmacokinetiek van ondansetron is in het algemeen lineair, met slechts geringe afwijkingen tijdens de accumulatiefase tot steady state.

b) Patiëntkenmerken

Kinderen en adolescenten (1 maand tot 17 jaar)

Bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 1-4 maanden (n=19) die een chirurgische ingreep ondergingen, was de gewicht-genormaliseerde klaring ongeveer 30% langzamer dan bij patiënten in de

leeftijd van 5-24 maanden (n=22), maar vergelijkbaar met patiënten in de leeftijd van 3-12 jaar. De halfwaardetijd bij de patiëntengroep van 1-4 maanden was gemiddeld 6,7 uur, in vergelijking tot 2,9 uur bij patiënten in de leeftijd van 5-24 maanden en 3-12 jaar. De verschillen in de farmacokinetische parameters in de patiëntengroep van 1-4 maanden oud kunnen gedeeltelijk worden verklaard door het hogere percentage van totaal lichaamsvocht bij neonaten en zuigelingen en een groter distributievolume voor wateroplosbare geneesmiddelen als ondansetron.

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

Tabel 4. Farmacokinetiek bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar

Onderzoek	Patiëntenpopulatie (intraveneuze dosis)	Leeftijd	N	AUC	CL	VD _{ss}	T _{1/2}
				(ng.u/ml)	(l/u/kg)	(l/kg)	(u)
				Geometrisch gemiddelde			Gemiddelde
S3A40319 ¹	Operatie (0,1 of 0,2 mg/kg)	1-4 maanden	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Operatie (0,1 of 0,2 mg/kg)	5-24 maanden	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Kanker/operatie (0,15 mg/kg elke 4 uur /0,1 of 0,2 mg/kg)	1-48 maanden	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Operatie (2 mg of 4 mg)	3-12 jaar	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Kanker (0,15 mg/kg elke 4 uur)	4-18 jaar	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Enkelvoudige intraveneuze dosis ondansetron: 0,1 of 0,2 mg/kg

2 Populatie-PK: 64% kankerpatiënten en 36% chirurgische patiënten

3 Geschatte populatie; AUC gebaseerd op een dosis van 0,15 mg/kg

4 Enkelvoudige intraveneuze dosis ondansetron: 2 mg (3-7 jaar) of 4 mg (8-12 jaar).

De farmacokinetische populatieanalyse werd 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 i.v. toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die bij volwassenen, met uitzondering van zuigelingen in de leeftijd van 1-4 maanden. Het volume 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 1-4 maanden. Het is moeilijk om vast te stellen of de extra verlaging van de klaring bij zuigelingen in de leeftijd van 1-4 maanden het gevolg was van het verband met de leeftijd of dat dit gewoon inherente variabiliteit was vanwege het lage aantal patiënten in deze leeftijdsgroep. Aangezien patiënten jonger dan 6 maanden voor PONV slechts een enkelvoudige dosis krijgen toegediend, is het onwaarschijnlijk dat de verminderde klaring klinisch relevant is.

Ouderen

Vroege fase-I-studies bij gezonde oudere vrijwilligers toonden een lichte leeftijdsgerelateerde afname van de klaring en een toename van de halfwaardetijd van ondansetron. Echter, grote interindividuele variabiliteit resulteerde in 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 CINV klinische studies.

Op basis van meer recente ondansetron plasmaconcentraties en de blootstelling-respons modellering, wordt na i.v. injectie van ondansetron een groter effect op het QTcF voorspeld bij patiënten ≥ 75 jaar in vergelijking met jonge volwassenen. Specifieke informatie over de dosering wordt verstrekt voor patiënten in de leeftijd van 65-75 jaar en ouder dan 75 jaar voor de oplossing voor injectie (zie rubriek 4.2). Voor de orale formuleringen en de zetpil is geen aanpassing van de doseringsaanbevelingen nodig.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is de klaring duidelijk verminderd met een verlengde eliminatiehalfwaardetijd (15-32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid die de 100% benadert, doordat het presystemische metabolisme verminderd is.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 31-60 ml/min) zijn na intraveneuze toediening van ondansetron zowel de systemische klaring als het distributievolume gedaald, hetgeen resulteert in een stijging van de eliminatiehalfwaardetijd (tot 6,5 uur na i.v. toediening en 7,1 uur na orale toediening). Deze stijging is niet klinisch significant. Een studie bij patiënten die hemodialyse ondergingen (creatinineklaring < 15 ml/min) toonde onveranderde farmacokinetische eigenschappen van ondansetron aan (tussen de dialyses bestudeerd).

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 toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Ondansetron en zijn metabolieten stapelen zich in de moedermelk van ratten. De melk/plasma verhouding bedroeg 5,2:1.

In embryofoetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen en in pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteitsonderzoeken bij ratten waren er geen significante effecten van ondansetron op de moederdieren, de ontwikkeling van de nakomelingen en het voortplantingsvermogen. De doses waren ongeveer 6 en 24 maal de maximale aanbevolen humane orale dosis op basis van lichaamsoppervlak.

Een studie met gekloonde ionkanalen van humane hartcellen heeft aangetoond dat ondansetron in klinisch relevante concentraties de hartpolarisatie kan beïnvloeden door het blokkeren van hERG natriumkanalen. Dosisafhankelijke verlenging van het QT-interval werd waargenomen in een uitvoerig QT-onderzoek met humane vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur monohydraat
Natriumcitraat
Natriumchloride
Natriumhydroxide (om de pH te corrigeren)
Zoutzuur, geconcentreerd (om de pH te corrigeren)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet met andere geneesmiddelen worden vermengd, behalve die in rubriek 6.6 worden genoemd.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend

3 jaar

Injectie

Het geneesmiddel dient direct na openen te worden gebruikt

Infusie

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 7 dagen bij 25°C en 2-8°C met de oplossingen die in rubriek 6.6 staan vermeld.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product direct te worden gebruikt. Als het verdunde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de houdbaarheid en de toestand waarin het wordt toegediend. Normaal gesproken is de houdbaarheid maximaal 24 uur bij 2-8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale condities wat betreft bewaartemperatuur.

Bewaar de ampullen in de doos om de vloeistof te beschermen tegen licht.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ampullen van helder glas type I/ amber glazen ampullen

2 ml:

Verpakkingsgroottes: Doosje met 10 ampullen.
Doosje met 5 ampullen.

4 ml:

Verpakkingsgroottes: Doosje met 10 ampullen.
Doosje met 5 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing mag niet in een autoclaaf gesteriliseerd worden.

Ondansetron Injectie mag alleen worden verdund met de aanbevolen infusievloeistoffen:

Natriumchloride intraveneuze infusie BP 0,9% w/v

Glucose intraveneuze infusie BP 5% w/v

Mannitol intraveneuze infusie BP 10% w/v

Ringer intraveneuze infusie

Kaliumchloride 0,3% w/v en natriumchloride 0,9% w/v intraveneuze infusie BP

Kaliumchloride 0,3% w/v en glucose 5% w/v intraveneuze infusie BP

De stabiliteit van Ondansetron Injectie na verdunning met de aanbevolen infusievloeistoffen is aangetoond bij concentraties van 0,016 mg/ml en 0,64 mg/ml.

Onderzoek naar verenigbaarheid is verricht in infuuszakken van polyvinylchloride met toedieningssets van polyvinylchloride, infuuszakken van polyethyleen, type 1 glazen flessen en injectiespuiten van polypropyleen. De stabiliteit van verdunningen van Ondansetron Injectie in 10% mannitol injectie, ringer injectie, 0,3% kaliumchloride en 0,9% natriumchloride injectie, 0,3% kaliumchloride en 5% dextrose injectie, 0,9% natriumchloride injectie en 5% glucose injectie, is aangetoond in infuuszakken van polyvinylchloride en toedieningssets van polyvinylchloride, infuuszakken van polyethyleen, type 1 glazen flessen en injectiespuiten van polypropyleen.

Verenigbaarheid met andere geneesmiddelen: Ondansetron Injectie kan via een intraveneus infuus met 0,9% natriumchloride en 5% dextrose injectie worden toegediend met een snelheid van 1 mg/uur, bijv. via een infuuszak of infusiepomp. De volgende geneesmiddelen kunnen worden toegediend via de Y-lijn van de toedieningsset van Ondansetron Injectie voor concentraties van ondansetron van 16-160 microgram/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) toegediend over een periode van een tot acht uur.

Carboplatine: Concentraties tussen 0,18 mg/ml – 9,9 mg/ml (bijv. 90 mg in 500 ml tot 990 mg in 100 ml), toegediend over een periode van tien minuten tot een uur.

Etoposide: Concentraties tussen 0,14 mg/ml – 0,25 mg/ml (bijv. 72 mg in 500 ml tot 250 mg in 1 liter), toegediend over een periode van dertig minuten tot een uur.

Ceftazidime: Doseringen tussen 250 mg – 2000 mg gereconstitueerd met water voor injectie BP, volgens de aanbevelingen van de fabrikant (bijv. 2,5 ml voor 250 mg en 10 ml voor 2 g ceftazidime) en gegeven als intraveneuze bolusinjectie over een periode van ongeveer vijf minuten.

Cyclofosfamide: Doseringen tussen 100 mg – 1 g, gereconstitueerd met water voor injectie BP, 5 ml per 100 mg cyclofosfamide, volgens de aanbevelingen van de fabrikant en gegeven als intraveneuze bolusinjectie over een periode van ongeveer vijf minuten.

Doxorubicine: Doseringen tussen 10 – 100mg, gereconstitueerd met water voor injectie BP, 5 ml per 10 mg doxorubicine, volgens de aanbevelingen van de fabrikant en gegeven als intraveneuze bolusinjectie over een periode van ongeveer vijf minuten.

Dexamethason: 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 microgram – 2,5 mg/ml voor dexamethasonnatriumfosfaat en 8 microgram – 0,75 mg/ml voor ondansetron.

De oplossing dient vlak voor gebruik visueel te worden gecontroleerd (ook na verdunning). Alleen heldere oplossingen die vrijwel geen neerslag bevatten mogen worden gebruikt.

De verdunde oplossingen dienen te worden beschermd tegen licht.

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

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

RVG 113115

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 mei 2013.
Datum van laatste verlenging: 12 maart 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4-5.3: 12 juni 2022