

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Eugia 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 ondansetron hydrochloride dihydraat).
Elke ampul van 2 ml bevat 4 mg ondansetron (als ondansetron hydrochloride dihydraat).
Elke ampul van 4 ml bevat 8 mg ondansetron (als ondansetron hydrochloride dihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect: 1 ml oplossing voor injectie of infusie bevat 3,56 mg natrium als natriumcitraat en natriumchloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.
Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Ondansetron Eugia is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie.

Ondansetron Eugia is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV).

Pediatrische populatie

Ondansetron Eugia is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie bij kinderen ≥ 6 maanden, en als 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:

Volwassenen: Het emetogeen effect van kankerbehandeling is afhankelijk van de dosering en de toegepaste combinaties van chemotherapeutica en radiotherapie. De wijze van toediening en dosering van ondansetron moeten flexibel gehanteerd worden tussen 8 en 32 mg per dag en bepaald op de hieronder aangegeven manier.

Emetogene chemotherapie en radiotherapie: Bij de meeste patiënten die emetogene chemotherapie en radiotherapie ondergaan, kan ondansetron 8 mg worden toegediend via een langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) of intramusculaire injectie of op andere wijzen worden toegediend gedurende 15 minuten direct voor de behandeling. Dit product is echter uitsluitend voor injectie of infusie.

Om vertraagd of langdurig braken na de eerste 24 uur te voorkomen, moet de behandeling met ondansetron worden voortgezet door middel van orale toediening tot maximaal 5 dagen na behandeling.

Sterk emetogene chemotherapie: Bij patiënten die een sterk emetogene chemotherapie ondergaan, bijv. met hoge doses cisplatine, kan ondansetron 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 (in niet minder dan 30 seconden) of intramusculaire injectie gedurende 15 minuten direct voor de chemotherapie.
- Een dosis van 8 mg door middel van een langzame intraveneuze (in niet minder dan 30 seconden) of intramusculaire injectie gedurende 15 minuten direct voor de chemotherapie, gevolgd door 2 intraveneuze (in niet minder dan 30 seconden) of intramusculaire doses van 8 mg met een tussenpoos van minstens vier uur of door middel van een continu infuus van 1 mg/uur gedurende 24 uur.
- Doses van meer dan 8 mg tot een maximale dosis van 16 mg verdund in 50-100 ml zoutoplossing of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en per infuus gedurende minimaal 15 minuten onmiddellijk voor de aanvang van de chemotherapie.

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 behandeling met ondansetron tot 5 dagen na een behandelingscyclus te worden voortgezet.

Pediatrische populatie

Misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie bij kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten

De dosis voor misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie kan berekend worden op basis van de lichaamsoppervlakte of het gewicht - zie hieronder. In pediatrie klinische studies werd ondansetron gegeven door intraveneuze infusie, verdund in 25 tot 50 ml zoutoplossing of een andere compatibele infusievloeistof en toegediend gedurende niet minder dan 15 minuten. De berekening op basis van het gewicht levert hogere totale dagdoses op dan de dosering op basis van de lichaamsoppervlakte – zie rubrieken 4.4 en 5.1.

Ondansetron hydrochloride 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 uit gecontroleerde klinische studies over het gebruik van ondansetron injectie in de preventie van chemotherapie geïnduceerde vertraagde of langdurige misselijkheid en braken. Er zijn geen gegevens uit gecontroleerde klinische studies over het gebruik van ondansetron injectie voor radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken bij kinderen.

Dosering naar lichaamsoppervlakte:

Ondansetron dient onmiddellijk vóór de chemotherapie toegediend worden als eenmalige intraveneuze dosis van 5 mg/m². De eenmalige intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

De orale toediening kan twaalf uur later beginnen en kan gedurende maximaal 5 dagen voortgezet worden. Zie tabel 1 hieronder.

De totale dagelijkse dosis gedurende 24 uur (toegediend in verdeelde doses) mag niet hoger zijn dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

Tabel 1: Berekening van de doses bij chemotherapie op basis van de lichaamsoppervlakte - kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten

Lichaamsoppervlakte	Dag1 ^{a,b}	Dagen 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. en 2 mg siroop of tablet na 12 uur	2 mg siroop om de 12 uur
$\geq 0,6$ m ²	5 mg/m ² i.v. en 4 mg siroop of tablet na 12 uur	4 mg siroop of tablet om de 12 uur
> 1,2 m ²	5 mg/m ² of 8 mg i.v. en 8 mg siroop of tablet na 12 uur	8 mg siroop of tablet om de 12 uur

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

^b De totale dosis gedurende 24 uur (toegediend in verdeelde doses) mag niet hoger zijn dan de dosis van 32 mg voor volwassenen.

Dosering naar lichaamsgewicht:

De berekening van dosis op basis van het gewicht levert hogere totale dagdoses op dan de dosering op basis van de lichaamsoppervlakte – zie rubrieken 4.4 en 5.1. Ondansetron moet onmiddellijk vóór de chemotherapie toegediend worden als eenmalige intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg. De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

Twee volgende intraveneuze doseringen kunnen met 4 uur interval gegeven worden.

De orale toediening kan 12 uur later beginnen en kan gedurende maximum 5 dagen voortgezet worden. Zie tabel 2 hieronder.

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

Tabel 2: Berekening van de doses bij chemotherapie op basis van het gewicht - kinderen ≥ 6 maanden en adolescenten

Gewicht	Dag1 ^{a,b}	Dagen 2-6 ^b
≤ 10 kg	Tot 3 doses van 0,15mg/kg om de 4 uur	2 mg siroop om de 12 uur
> 10 kg	Tot 3 doses van 0,15 mg/kg om de 4 uur	4 mg siroop of tablet om de 12 uur

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

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

Ouderen:

Bij patiënten van 65 tot 74 jaar oud, kan het doseringsschema van volwassenen worden gevolgd. Alle intraveneuze doses dienen te worden verdund in 50-100 ml zoutoplossing of een andere compatibele infuusvloeistof (zie rubriek 6.6) en worden toegediend gedurende 15 minuten.

Bij patiënten van 75 jaar en ouder mag de initiële intraveneuze dosis van ondansetron niet meer dan 8 mg zijn. Alle intraveneuze doses dienen te worden verdund in 50-100 ml zoutoplossing of een andere compatibele infuusvloeistof (zie rubriek 6.6) en worden toegediend gedurende 15 minuten. De initiële dosis van 8 mg kan worden gevolgd door twee verdere intraveneuze doses van 8 mg, toegediend gedurende 15 minuten en met een tussenpoos van minstens 4 uur (zie rubriek 5.2).

Zie ook “Speciale populaties”.

Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV):

Volwassenen: Voor de preventie van PONV kan ondansetron oraal, per intraveneuze of intramusculaire injectie worden toegediend.

Ondansetron mag bij inductie van anesthesie als een enkelvoudige dosis van 4 mg intramusculair of langzaam intraveneus geïnjecteerd worden.

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

Pediatrische populatie

Postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen $\geq$ 1 maand en adolescenten

Voor preventie van PONV bij kinderen die een operatie ondergaan onder algehele anesthesie, kan een enkelvoudige dosis ondansetron zowel vóór, tijdens als na de inductie van de anesthesie worden toegediend als een langzame, intraveneuze injectie (ten minste 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot maximaal 4 mg.

Voor behandeling van PONV na operatie bij kinderen die een operatie ondergaan onder algehele anesthesie, kan een enkelvoudige dosis ondansetron worden toegediend als een langzame, intraveneuze injectie (ten minste 30 seconden) met een dosis van 0,1 mg/kg tot maximaal 4 mg.

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ondansetron injectie voor de behandeling van postoperatief braken 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. Zie ook “Speciale populaties”.

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie: Bij patiënten met nierinsufficiëntie is aanpassing van de dagelijkse dosering, toedieningsfrequentie of toedieningsweg niet vereist.

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

Patiënten met een slecht metabolisme van sparteïne/debrisoquine: De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is onveranderd bij patiënten geclassificeerd als slechte metaboliseerders van sparteïne en debrisoquine. Als gevolg levert herhaalde toediening bij deze patiënten geen andere blootstelling aan geneesmiddelconcentraties op dan bij de algemene populatie. De dagelijkse dosering of toedieningsfrequentie hoeft niet te worden aangepast.

Wijze van toediening

Intraveneus of intramusculair gebruik

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties werden gemeld bij patiënten die overgevoeligheid voor andere selectieve 5-HT₃-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 de QT-interval op een dosis-afhankelijke wijze (zie rubriek 5.1). Daarnaast zijn post-marketing gevallen van torsade de pointes gemeld 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 verlenging van het QTc hebben of kunnen ontwikkelen, met inbegrip van patiënten met elektrolyt afwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmieën of patiënten die andere geneesmiddelen nemen die leiden tot QT-verlenging of elektrolyt afwijkingen.

Er zijn gevallen van myocardischemie gemeld bij patiënten die met ondansetron werden behandeld. Bij sommige patiënten traden, met name bij intraveneuze toediening, onmiddellijk na toediening van ondansetron symptomen op. Patiënten moet op de tekenen en symptomen van myocardischemie worden gewezen.

Hypokaliëmie and hypomagnesiëmie moeten voorafgaand aan de toediening van ondansetron worden gecorrigeerd.

Er zijn post-marketing meldingen van patiënten met serotoninesyndroom (inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en serotonine noradrenaline heropnameremmers (SNRI's)) (zie rubriek 4.5). Als gelijktijdige behandeling met ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt passende observatie van de patiënt geadviseerd.

Omdat van ondansetron bekend is dat het de passagetijd door de dikke darm verlengt, moeten patiënten met symptomen van subacute darmobstructie na de toediening van ondansetron zorgvuldig worden gecontroleerd.

Bij patiënten die een adenotonsillectomie ondergaan, kan behandeling met ondansetron, toegediend ter preventie van misselijkheid en braken, bloedingen verbergen. Daarom moeten deze patiënten na toediening van ondansetron zorgvuldig gecontroleerd worden.

Dit geneesmiddel bevat 2,5 mmol (of 57,0 mg) natrium per maximale dagelijkse dosering van 32 mg. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumbepert dieet.

Pediatrische populatie

Pediatrische patiënten die ondansetron krijgen toegediend met hepatotoxische chemotherapeutica moeten nauwlettend opgevolgd worden voor verstoorde leverfunctie.

Chemotherapeutisch geïnduceerde misselijkheid en braken:

Wanneer de dosis berekend wordt op mg/kg basis en er 3 doses worden toegediend met intervallen van vier uur, zal de totale dagelijkse dosis hoger zijn dan wanneer er een enkele dosis van 5 mg/m² gevolgd door een orale dosis wordt gegeven. De werkzaamheid van deze twee verschillende doseringen is niet vergeleken in klinische onderzoeken. De vergelijking tussen onderzoeken wijst op een vergelijkbare werkzaamheid voor beide doseringsschema's – zie rubriek 5.1.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van ondansetron op andere geneesmiddelen:

Er zijn geen aanwijzingen dat ondansetron het metabolisme van andere geneesmiddelen, die gewoonlijk tegelijkertijd worden toegediend, induceert of remt. Specifieke studies hebben aangetoond dat ondansetron geen farmacokinetische interacties vertoont met alcohol, temazepam, furosemide, tramadol, morfine, lidocaïne, propofol, alfentanil of thiopental.

Tramadol:

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

Werkzame stoffen die Cytochroom P-450 remmen: Ondansetron wordt gemetaboliseerd door verschillende cytochroom P-450 leverenzymen: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Aangezien meerdere metabolische enzymen ondansetron kunnen metaboliseren, wordt enzyminhibitie of de vermindering van de werkzaamheid van één enzym (bijv. genetische deficiëntie van CYP2D6) normaal gecompenseerd worden door andere enzymen en zou dit moeten resulteren in weinig tot geen significante verandering in de totale klaring van ondansetron of in de dosis vereisten.

Inductoren van CYP3A4: 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.

Voorzichtigheid is geboden bij het innemen van ondansetron tegelijk met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen en/of elektrolyten afwijkingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Apomorfine: Op basis van rapporten van ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies wanneer apomorfine samen met ondansetron werd toegediend, is het gelijktijdige gebruik van apomorfine en ondansetron gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

QT-verlenging van werkzame stoffen (bijv. anthracyclines):

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 ketoconazol), 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 postmarketing gevallen gemeld van 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.)

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden moeten het gebruik van anticonceptie overwegen

Voorafgaand aan de start van de behandeling met ondansetron moet bij vruchtbare vrouwen geverifieerd worden dat ze niet zwanger zijn.

Vruchtbare vrouwen moeten erover ingelicht worden dat ondansetron mogelijk schade kan toebrengen aan de zich ontwikkelende foetus. Seksueel actieve vrouwen wordt aangeraden effectieve anticonceptie te gebruiken (methoden die resulteren in een zwangerschapspercentage van minder dan 1%) bij gebruik van ondansetron tijdens de behandeling, en ook nog twee dagen nadat ze gestopt zijn met de behandeling met ondansetron.

Zwangerschap

Op basis van menselijke ervaring uit epidemiologische studies wordt vermoed dat ondansetron bij toediening tijdens de eerste trimester van de zwangerschap orofaciaal misvormingen veroorzaakt.

In één cohortonderzoek, waaronder 1,8 miljoen zwangerschappen, werd het gebruik van ondansetron gedurende de eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd met een verhoogd risico op orale clefts (3 extra gevallen per 10 000 behandelde vrouwen; aangepast relatief risico, 1,24, (95% CI 1,03-1,48)).

De beschikbare epidemiologische studies over hartmisvormingen tonen tegenstrijdige resultaten. Dierproeven wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de voortplantingstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

In post-marketing rapporten worden gevallen beschreven van aangeboren misvormingen bij gebruik van ondansetron tijdens de zwangerschap. De rapporten zijn echter onvoldoende om een causaal verband vast te stellen.

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

Borstvoeding

Uit onderzoek is gebleken dat ondansetron overgaat in de melk van zogende dieren. Daarom wordt aangeraden dat moeders die ondansetron gebruiken 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

Ondansetron Eugia heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines. In psychomotorische testen heeft ondansetron geen invloed op de prestaties, noch sedatie veroorzaakt. Geen schadelijke effecten op dergelijke activiteiten worden voorspeld op grond van de farmacologie van ondansetron.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder gerangschikt naar orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen zijn meestal ontleend aan klinische onderzoeksgegevens. De incidentie bij placebo werd meegewogen. Zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen werden meestal ontleend aan spontane, postmarketing gegevens.

De volgende frequenties worden geschat bij de standaard aanbevolen dosering van ondansetron, conform de indicatie en de formulering.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: onmiddellijke overgevoelighedsreacties waarvan sommige ernstig, onder andere anafylaxie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: hoofdpijn.

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

Zelden: duizeligheid voornamelijk tijdens snelle intraveneuze toediening.

Psychische aandoeningen

Zeer zelden: depressie.

Oogaandoeningen

Zelden: voorbijgaande visusstoornissen (bijvoorbeeld wazig zien), vooral tijdens snelle intraveneuze toediening.

Zeer zelden: voorbijgaande blindheid, vooral tijdens intraveneuze toediening².

Hartaandoeningen

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

Soms: aritmieën, pijn op de borst met of zonder verlaging van het ST-segment, bradycardie.

Onbekend: myocardiëemie (zie rubriek 4.4)

Bloedvataandoeningen

Vaak: een warm gevoel of opvliegers.

Soms: hypotensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: hikken.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: constipatie.

Zelden: diarree, buikpijn.

Lever- en galaandoeningen

Soms: asymptomatische toename van leverfunctiewaarden³.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: overgevoeligheidsreacties rondom de plaats van toediening (bijv. rash, urticaria en jeuk).

Zeer zelden: ernstige huidreacties waaronder Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: plaatselijke reacties op de plaats van de intraveneuze injectie.

¹. Waargenomen zonder definitief bewijs van aanhoudende klinische gevolgen.

². De meerderheid van de blindheidsgevallen die gemeld zijn, zijn binnen 20 minuten oplost. De meeste patiënten hadden chemotherapeutica gekregen, die cisplatine bevatten. Enkele gevallen van voorbijgaande blindheid werd gemeld als corticale oorsprong.

³. Deze bijwerkingen werden vaak waargenomen bij patiënten die chemotherapie met cisplatine kregen.

Pediatrische populatie

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie, Postbus 97

1000 Brussel Madou

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Er is tot nu toe weinig bekend over overdosering met ondansetron. In de meeste gevallen waren de symptomen gelijk aan de symptomen die al gerapporteerd werden voor patiënten die de aanbevolen dosering

gebruikten (zie rubriek 4.8). Symptomen die gemeld werden zijn oa visuele stoornissen, ernstige obstipatie, hypotensie en een vasovagale episode met een voorbijgaand tweedegraads AV-blok.

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

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor ondansetron. Alle gevallen van vermoede overdosering moeten op de gebruikelijke wijze symptomatisch en ondersteunend worden behandeld.

Het gebruik van ipecacuanha wordt niet aangeraden voor de behandeling van overdosering met ondansetron omdat het onwaarschijnlijk is dat patiënten op ipecacuanha zullen reageren door de anti-emetische werking van ondansetron zelf.

Pediatrische populatie

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en antinausea, serotonine (5-HT₃) antagonisten.

ATC code: A04AA01

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een krachtige, sterk selectieve 5-HT₃ receptorantagonist. Het exacte anti-emetische en antinauseale werkingsmechanisme is niet bekend. Chemotherapeutica en radiotherapie kunnen afgifte van 5-HT in de dunne darm veroorzaken, wat een braakreflex veroorzaakt door prikkeling van de afferente vagale zenuwbanen via de 5-HT₃ receptoren. Ondansetron blokkeert het ontstaan van deze reflex. Prikkeling van de afferente vagale zenuwbanen kan ook leiden tot afgifte van 5-HT in de area prostrima op de bodem van de vierde ventrikel; dit geeft een centrale impuls tot braken. Het effect van ondansetron op misselijkheid en braken door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie wordt waarschijnlijk veroorzaakt door antagonisme van 5-HT₃ receptoren op neuronen in het perifere en het centrale zenuwstelsel. Het werkingsmechanisme bij postoperatieve misselijkheid en braken is niet bekend, maar het is mogelijk dat dit op hetzelfde principe berust als bij misselijkheid en braken door chemotherapie.

Ondansetron geeft geen verandering van de prolactineconcentraties in het plasma.

Farmacodynamische effecten

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

Het effect van ondansetron op het QT-interval werd geëvalueerd in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo en positief (moxifloxacin) gecontroleerde, cross-over studie in 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. Ondansetron doses van 8 mg en 32 mg werden intraveneus toegediend gedurende 15 minuten. Bij de hoogst geteste dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% CI) verschil in QTcF van placebo na de baseline-correctie 19,6 (21,5) msec. Bij de laagst geteste dosis van 8 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% CI) verschil in QTcF van placebo na de baseline-correctie 5,8 (7,8) msec. In deze studie waren er geen QTcF afmetingen groter dan 480 msec en QTcF verlenging groter dan 60 msec. Er werden geen significante veranderingen waargenomen in de gemeten elektrocardiografische PR of QRS intervallen.

Pediatrische populatie

Misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie

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 i.v. + na 8-12 uur ondansetron 4 mg p.o., ofwel ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + na 8-12 uur placebo p.o. Na de chemotherapie kregen beide groepen gedurende 3 dagen tweemaal daags 4 mg ondansetron siroop toegediend. Braken werd op de zwaarste dag van de chemotherapie volledig onder controle gebracht bij 49% (5 mg/ m² i.v. + ondansetron 4 mg p.o.) en 41% (0,45 mg/kg i.v. + placebo p.o.). Na de chemotherapie kregen beide groepen gedurende 3 dagen tweemaal daags 4 mg ondansetron siroop toegediend. Er was geen verschil in de totale frequentie of aard van bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

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 p.o., en bij 71% van de patiënten wanneer 8 mg ondansetron als siroop werd toegediend en werd gecombineerd met 2-4 mg dexamethason p.o. op de dagen van chemotherapie.

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

De werkzaamheid van ondansetron bij 75 kinderen van 6 tot 48 maanden werd onderzocht in een open-label, niet-vergelijkend 1 arms onderzoek(S3A40320). Alle kinderen kregen drie doses van 0,15 mg/kg ondansetron intraveneus toegediend over 30 minuten vóór het begin van de chemotherapie en dan vier en acht uur na de eerste dosis. Volledige controle over het braken werd bereikt bij 56% van de patiënten.

In een ander open-label, niet-vergelijkend 1 arms onderzoek werd de werkzaamheid onderzocht van één intraveneuze dosis van 0,15mg/kg ondansetron gevolgd door twee orale doses ondansetron van 4 mg voor kinderen < 12 jaar en 8 mg voor kinderen ≥ 12 jaar (totaal aantal kinderen n=28). Volledige controle over het braken werd bereikt bij 42% van de patiënten.

Preventie van postoperatieve misselijkheid en braken

De werkzaamheid van een eenmalige dosis ondansetron voor de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 670 kinderen van 1 tot 24 maanden (leeftijd na conceptie ≥ 44 weken, gewicht ≥ 3kg). De opgenomen patiënten moesten electieve chirurgie ondergaan onder algemene anesthesie en hadden een ASA-status ≤ III. Een eenmalige dosis van ondansetron 0,1 mg/kg werd toegediend binnen vijf minuten na inductie van de anesthesie. Het percentage patiënten die ten minste één emetische episode kreeg tijdens de 24 uur durende evaluatieperiode (ITT) was groter voor patiënten op placebo dan die op ondansetron (28% t.o.v. 11%, p< 0,0001).

Er zijn vier dubbelblinde, placebogecontroleerde studies gedaan bij 1469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (2 tot 12 jaar) die algemene anesthesie ondergingen. De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel een enkele intraveneuze dosis ondansetron (0,1 mg/kg voor kinderen die 40 kg of minder wegen, 4 mg voor kinderen die meer dan 40 kg wegen; aantal patiënten = 735) of placebo (aantal patiënten = 734). De onderzochte geneesmiddelen werden in 30 seconden toegediend, onmiddellijk voor of na de inductie van de anesthesie. Ondansetron was significant beter dan placebo in het voorkomen van misselijkheid en braken. De resultaten van deze studies zijn weergegeven in tabel 3.

Tabel 3: Preventie en behandeling van PONV bij kinderen – Behandelingsrespons over 24 uur

Studie	Beoordelingscriterium	Ondansetron %	Placebo %	P-waarde
S3A380	CR	68	39	≤ 0.001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0.001
S3A381	CR	53	17	≤ 0.001

S3GT11	Geen misselijkheid	64	51	0.004
S3GT11	Geen braken	60	47	0.004

CR= geen emetische episoden, verlichting of terugtrekking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening wordt ondansetron passief en volledig uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd en ondergaat het een first-pass metabolisme. De piekplasmaconcentratie van ongeveer 30 ng/ml wordt ongeveer 1,5 uur na toediening van een dosis van 8 mg bereikt. Bij doses die hoger zijn dan 8 mg stijgt de systemische blootstelling aan ondansetron sterker dan proportioneel; dit is mogelijk een gevolg van een lichte vermindering van het first-pass metabolisme bij hogere orale doses. Na de orale toediening van één enkele 8 mg-tablet bedraagt de gemiddelde biologische beschikbaarheid bij gezonde mannen ongeveer 55 à 60%. De biologische beschikbaarheid, na orale toediening, is licht verhoogd in aanwezigheid van voedsel maar wordt niet beïnvloed door antacida. In studies bij gezonde, bejaarde vrijwilligers werd een lichte, maar klinisch niet-significante leeftijdsgebonden toename waargenomen van zowel de orale biologische beschikbaarheid (65%) als de halfwaardetijd (5 uur) van ondansetron.

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

Distributie

Na orale, intramusculaire (IM) en intraveneuze (IV) toediening zijn de distributiewaarden vergelijkbaar; de terminale halfwaardetijd is ongeveer 3 uur en het steady state distributievolume is ongeveer 140 liter. Na IM- en IV-toediening van ondansetron wordt een gelijkwaardige systemische blootstelling bereikt.

Ondansetron is niet in hoge mate eiwitgebonden (70 tot 76%). De klaring van ondansetron uit de systemische circulatie verloopt voornamelijk door metabolisering in de lever, via een aantal enzymatische routes. Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Afwezigheid van het enzym CYP2D6 (het debrisoquinepolymorfisme) heeft geen effect op de farmacokinetiek van ondansetron. De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron veranderen niet bij herhaalde toediening.

Speciale patiënten populaties

Kinderen en adolescenten (van 1 maand tot 17 jaar)

Bij pediatrie patiënten van 1 tot 4 maanden (n=19) die een operatie moesten ondergaan, was de naar gewicht genormaliseerde klaring ongeveer 30% trager dan bij patiënten van 5 tot 24 maanden (n=22), maar vergelijkbaar met die bij de patiënten van 3 tot 12 jaar. De halfwaardetijd in de patiëntenpopulatie van 1 tot 4 maanden bedroeg volgens meldingen gemiddeld 6,7 uur vergeleken met 2,9 uur voor patiënten in de groepen van 5 tot 24 maanden en 3 tot 12 jaar. De verschillen in farmacokinetische parameters in de patiëntenpopulatie van 1 tot 4 maanden kan deels verklaard worden door het hogere percentage aan totaal lichaamsvocht in pasgeborenen en zuigelingen, evenals door een groter distributievolume van wateroplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatrie patiënten van 3 tot 12 jaar die electieve chirurgie met algemene anesthesie moesten ondergaan, waren de absolute waarden voor zowel de klaring als het distributievolume van ondansetron lager dan de waarden voor volwassen patiënten.

Beide parameters namen lineair toe met het gewicht en op 12 jaar benaderden de waarden die van jonge volwassenen. Als de klaring en het distributievolume werden gestandaardiseerd naar lichaamsgewicht, waren de waarden voor deze parameters vergelijkbaar tussen de verschillende leeftijdsgroepen. Het gebruik van doseringen op basis van het gewicht compenseert voor leeftijdsgebonden veranderingen en is doeltreffend om de systemische blootstelling te standardiseren bij pediatrie patiënten.

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 uit te maken of er sprake was van een bijkomende reductie van de klaring gerelateerd aan de leeftijd bij zuigelingen van 1 tot 4 maanden of gewoonweg van een inherente variabiliteit als gevolg van het lage aantal onderzochte proefpersonen in die 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 bejaarde vrijwilligers wezen op een lichte leeftijdgerelateerde daling van de klaring en een stijging van de halfwaardetijd van ondansetron. De brede interindividuele variabiliteit resulteerde evenwel in een sterke overlapping van de farmacokinetische parameters tussen jonge (< 65 jaar oud) en bejaarde proefpersonen (≥ 65 jaar) en in klinische studies betreffende CINV werden tussen jonge en bejaarde kankerpatiënten geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen die een ander doseringsadvies bij bejaarden ondersteunen.

Op basis van meer recente ondansetron plasmaconcentraties en de blootstelling-respons modellering, wordt een groter effect voorspeld op het QTcF bij patiënten ≥ 75 jaar in vergelijking met jonge volwassenen. Specifieke doseringsinformatie wordt verstrekt voor patiënten ouder dan 65 jaar en meer dan 75 jaar voor intraveneuze toediening (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

Na orale, intraveneuze of intramusculaire toediening bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is de systemische klaring van ondansetron duidelijk verminderd met een verlengde eliminatiehalfwaardetijd (15-32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid die de 100% benadert, doordat het presystemische metabolisme verminderd is. De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron na toediening als zetpil zijn niet onderzocht bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Geslachtsverschillen

Geslachtsverschillen werden aangetoond in de dispositie van ondansetron, waarbij vrouwen na orale toediening een hogere snelheid en mate van absorptie, een verlaagde systemische klaring en verlaagd distributievolume (aangepast voor gewicht) vertonen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Ondansetron en zijn metabolieten stapelen zich in de moedermelk van ratten. De melk/plasma verhouding bedroeg 5,2:1.

Een studie met gekloonde ionkanalen van humane hartcellen heeft aangetoond, dat ondansetron de hartrepolarisatie kan beïnvloeden door het blokkeren van HERG natriumkanalen. De klinische relevantie van deze bevinding is onzeker. In een onderzoek naar het QT-interval bij gezonde vrijwilligers werd geconstateerd dat ondansetron het QT-interval op dosisafhankelijke wijze verlengde (zie rubriek 5.1).

In embryofoetale ontwikkelingsstudies bij ratten en konijnen kregen zwangere dieren orale doses ondansetron tijdens de organogenese toegediend, tot ongeveer 6 en 24 maal de maximaal aanbevolen orale dosis voor mensen van 24 mg/dag, respectievelijk, op basis van het lichaamsoppervlak. In een pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteitsstudie bij ratten, kregen zwangere ratten tot ongeveer 6 keer de maximaal aanbevolen orale dosis voor mensen, vanaf dag 17 van de zwangerschap toegediend tot en met dag 21 toegediend. Deze onderzoeken hebben geen aanwijzingen voor schadelijke effecten bij de moederdieren of foetus aangetoond.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuurmonohydraat
Natriumcitraat
Natriumchloride
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 15 - 25°C en 2-8°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het verdunde geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarduur en –condities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde steriele omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondansetron Eugia is verpakt in type-I heldere glazen ampullen. Om ze gemakkelijk te kunnen breken, kunnen de ampullen een ‘one-point cut (OPC)’ bevatten of worden ingekerfd.

Ondansetron Eugia 2 mg/ml is beschikbaar in vulvolumes van 2 ml en 4 ml ampullen, verpakt in dozen van

1, 5 of 10 ampullen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Ondansetron oplossing voor injectie/infusie mag niet in een autoclaaf gesteriliseerd worden.

Ondansetron oplossing voor injectie/infusie is fysisch compatibel en chemisch stabiel bij vermenging met de volgende oplossingen voor infusie in het concentratiebereik van 0,016 mg/ml tot 0,64 mg/ml:

- 0,9% g/v natriumchloride
- 5% g/v glucose
- 10 % g/v mannitol
- Ringers oplossing
- 0,3% g/v kaliumchloride en 0,9% g/v natriumchloride
- 0,3% g/v kaliumchloride en 5% g/v glucose

Onderzoek naar verenigbaarheid is verricht in infuuszakken van polyvinylchloride met toedieningssets van polyvinylchloride. Aangenomen wordt dat ook voldoende stabiliteit verkregen wordt bij het gebruik van polyethyleen infuuszakken of Type-I glazen flessen. Van verdunningen van ondansetronoplossingen voor injectie in 0,9% g/v natriumchloride of in 5% g/v glucose werd aangetoond dat ze stabiel zijn in polypropyleen spuit. Aangenomen wordt dat ondansetronoplossingen voor injectie verdund met andere verenigbare infuusvloeistoffen stabiel zijn in polypropyleen spuit.

Verenigbaarheid met andere geneesmiddelen: Ondansetron oplossing voor injectie kan worden toegediend door middel van een intraveneus infuus van 1 mg per uur, bijvoorbeeld via een infuuszak of een perfusorpomp. De volgende geneesmiddelen kunnen worden toegediend via de Y-plaats van een infuuset voor ondansetronconcentraties van 16 tot 160 microgram/ml (bijv. 8 mg/500 ml tot respectievelijk 8 mg/50 ml).

Cisplatine: Concentraties tot 0,48 mg/ml (bijv. 240 mg in 500 ml) toegediend over een periode van een tot acht uur.

5-Fluorouracil: Concentraties tot 0,8 mg/ml (bijvoorbeeld 2,4 g in 3 liter of 400 mg in 500 ml) toegediend met een snelheid van tenminste 20 ml per uur (500 ml per 24 uur). Hogere concentraties van 5-fluorouracil kunnen precipitatie van ondansetron veroorzaken. De 5-fluorouracil infusie mag maximaal 0,045% g/v magnesiumchloride bevatten naast andere hulpstoffen die verenigbaar zijn.

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

Etoposide: Concentraties tussen 0,14 mg/ml en 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.

Ceftazidim: Doseringen tussen 250 mg en 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 ceftazidim) en gegeven als intraveneuze bolusinjectie over een periode van ongeveer vijf minuten.

Cyclofosfamide: Doseringen tussen 100 mg en 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 en 100 mg, 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-21-dihydrogeenfosfaat-dinatrium: 20 mg dexamethason-21-dihydrogeenfosfaat-dinatrium 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 – 1 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 buiten invloed van licht bewaard te worden.

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

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

Eugia Pharma (Malta) Limited, Vault 14, Level 2, Valetta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malta

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

Ondansetron Eugia 4 mg/2 ml: BE508115

Ondansetron Eugia 8 mg/4 ml: BE508124

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

A. Datum van eerste verlening van de vergunning:

B. Datum van hernieuwing van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2023