**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Accord 4 mg oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit
Ondansetron Accord 8 mg oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit bevat 2 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloridedihydraat)

Ondansetron Accord 4 mg oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit:
Elke voorgevulde spuit van 2 ml bevat 4 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloride dihydraat).

Ondansetron Accord 8 mg oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit:
Elke voorgevulde spuit van 4 ml bevat 8 mg ondansetron (als ondansetronhydrochloride dihydraat).

Hulpstof met bekend effect: elke ml oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit bevat 3,60 mg natrium als natriumcitraat, natriumchloride en natriumhydroxide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde injectiespuit

Heldere, kleurloze oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

pH: 3,30 tot 4,00

Osmolaliteit: 270 mOsm/kg tot 330 mOsm/kg

## 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 patiënten:
Behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie bij kinderen ≥ 6 maanden.
Er is geen onderzoek gedaan naar het gebruik van oraal toegediend ondansetron bij de preventie en behandeling van PONV. Voor preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen ≥ 1 maand wordt intraveneuze injectie aanbevolen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

**Misselijkheid en braken veroorzaakt door chemotherapie en radiotherapie (CINV en RINV)**

*Volwassenen:*
Het emetogeen effect van kankerbehandeling is afhankelijk van de doses en de combinaties van de toegepaste chemotherapeutische en radiotherapeutische behandelingsschema's. De keuze van het toedieningsschema dient bepaald te worden aan de hand van de ernst van het braken.

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:*

Het volgende doseringsschema wordt aanbevolen in de eerste 24 uur van chemotherapie of radiotherapie:
- een enkelvoudige dosis van 8 mg als een langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) of intramusculaire injectie, onmiddellijk vóór chemotherapie of radiotherapie, gevolgd door 8 mg oraal elke 12 uur.

*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 in onderstaande doseringsschema's dezelfde werkzaamheid te vertonen gedurende de eerste 24 uur van chemotherapie:

- Een enkelvoudige dosis van 8 mg door middel van een langzame intraveneuze (in minimaal 30 seconden) of intramusculaire injectie direct voor chemotherapie.
- Een dosis van 8 mg door middel van een langzame intraveneuze (in minimaal 30 seconden) of intramusculaire injectie direct voor chemotherapie, gevolgd door twee intraveneuze injecties (in minimaal 30 seconden) of intramusculaire doses van 8 mg met tussenpozen van vier uur, of door middel van een continu infuus van 1 mg/uur gedurende maximaal 24 uur.
- Een initiële intraveneuze dosis van maximaal 16 mg, verdund in 50-100 ml fysiologische zoutoplossing of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) die per infuus wordt toegediend gedurende minimaal 15 minuten onmiddellijk voor de aanvang van de chemotherapie. De initiële dosis ondansetron kan worden gevolgd door twee aanvullende intraveneuze doses van 8 mg (toegediend in minimaal 30 seconden) of intramusculaire doseringen met tussenposen van vier uur.
- 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 rubrieken 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.

*Pediatrische patiënten:*
*CINV bij kinderen van 6 maanden of ouder en jongeren:*
De dosis voor CINV (door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken) kan worden berekend op basis van de lichaamsoppervlakte (BSA) of het gewicht – zie hieronder. Dosering op basis van het gewicht resulteert in hogere dagdoses dan dosering op basis van het BSA – zie rubrieken 4.4 en 5.1.

Ondansetron dient te worden verdund in 5% dextrose of 9 mg/ml (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 voor de preventie van CINV. Er zijn geen gegevens bekend uit gecontroleerde klinische onderzoeken over het gebruik van ondansetron bij kinderen voor de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door radiotherapie.

*Dosering op basis van lichaamsoppervlak (BSA):*
Ondansetron dient direct voor chemotherapie als enkelvoudige intraveneuze dosis van 5 mg/$m^2$ 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 $m^2$ tot ≤ 1,2 $m^2$ | 5 mg/$m^2$ i.v. plus 4 mg stroop na 12 uur | 4 mg siroop of tablet om de 12 uur |

[a] De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.
[b] De totale dosering gedurende 24 uur (in verdeelde doses) 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 – zie rubriek 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 dosering gedurende 24 uur (in verdeelde doses) 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 siroop of tablet om de 12 uur |

[a] De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.
[b] De totale dosering gedurende 24 uur (in verdeelde doses) mag niet hoger zijn dan 32 mg, de dagdosering voor volwassenen.
[c] Een dosis van 2 mg kan niet verkregen worden met de 4 mg tabletten, aangezien deze niet in twee gelijke doses verdeeld kunnen worden.
NB: Mogelijk zijn niet alle farmaceutische vormen beschikbaar.

***Speciale patiëntengroepen (alle indicaties)***

*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 compatibele 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 compatibele 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).

Ondansetron wordt goed verdragen door patiënten ouder dan 65 jaar zonder de dosis, de doseerfrequentie of toedieningsweg te variëren.

Post-operatieve misselijkheid en braken (PONV):

*Volwassenen:*
Voor de preventie van PONV:
Ondansetron Accord mag bij inductie van anesthesie als enkelvoudige dosis van 4 mg intramusculair of langzaam intraveneus geïnjecteerd worden of als een enkelvoudige orale dosis van 16 mg één uur vóór anesthesie.

*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 ≥ 1 maanden en adolescenten.*
*Ter preventie van PONV bij algemene chirurgie:* 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. Dit kan voorafgaand aan, tijdens of na de inductie van de anesthesie plaatsvinden.

*Voor de behandeling van PONV na chirurgie:* bij pediatrische patiënten die een operatie hebben ondergaan onder algehele narcose kan een enkele dosis ondansetron worden toegediend door langzame intraveneuze injectie (minimaal 30 seconden) van een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximm van 4 mg.

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

***Speciale patiëntengroepen (alle indicaties)***

*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 nierinsufficiëntie:*
Er is geen aanpassing van de dagelijkse dosering, de toedieningsfrequentie of de toedieningswijze vereist.

*Patiënten met leverinsufficiëntie:*

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

*Patiënten met een zwak sparteïne/debrisoquine metabolisme*:
De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is niet gewijzigd bij patiënten met een zwak metabolisme van sparteïne en debrisoquine. Na herhaalde toediening zullen die patiënten dus niet aan hogere doses van het geneesmiddel worden blootgesteld dan de patiënten in de algemene bevolking. 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

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere selectieve 5HT3-receptorantagonisten (bijv. granisetron, dolasetron) of voor een 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 reeds een overgevoeligheid voor andere $5HT_3$-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 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.

Er zijn gevallen van myocardischemie gemeld bij patiënten die met ondansetron behandeld werden, voornamelijk tijdens intraveneuze toediening. Tijdens en na toediening van ondansetron dienen patiënten gecontroleerd te worden op symptomen van myocardischemie. Indien er zich na injectie van ondansetron myocardischemie ontwikkelt, is medische interventie mogelijk nodig (zie rubriek 4.8).

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.

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

*Door chemotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken:* Wanneer de dosis op basis van mg/kg wordt berekend en er drie doses met tussentijden van 4 uur worden gegeven, zal de totale dagdosis hoger zijn dan wanneer er een enkelvoudige dosis van 5 mg/m$^2$, gevolgd door een orale dosis wordt gegeven. De relatieve werkzaamheid van deze twee doseringsschema's is niet in klinische onderzoeken onderzocht. Uit een vergelijkend cross-over-onderzoek blijkt een vergelijkbare werkzaamheid voor beide schema's (zie rubriek 5.1).

*Hulpstoffen:*
Dit geneesmiddel bevat 3,60 mg/ml natrium, overeenkomend met 0,18% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium voor volwassenen.

## 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, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lidocaïne, thiopental of propofol.

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 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 SSRIs en SNRIs). (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-inducers (bijv. fenytoïne, carbamazepine en rifampicine), nam de orale klaring van ondansetron toe en namen de ondansetron bloedconcentraties af.

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

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

In één cohortstudie die 1,8 miljoen zwangerschappen omvatte ging gebruik van ondansetron tijdens het eerste trimester gepaard met een verhoogd risico op orale spleten (3 bijkomende gevallen per 10000 behandelde vrouwen; gecorrigeerd relatief risico, 1,24, (95% BI 1,03-1,48)).

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

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

Borstvoeding
Testen hebben aangetoond dat ondansetron overgaat in de moedermelk van zogende dieren. Het verdient dus aanbeveling om de borstvoeding stop te zetten als ondansetron wordt toegediend.

Vruchtbaarheid
Er is geen informatie over de effecten van ondansetron op de vruchtbaarheid bij de mens.

## 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.
Uit psychomotorische testen is gebleken dat ondansetron de prestaties niet vermindert en ook geen sedatie veroorzaakt. Op grond van de farmacologie van ondansetron worden er geen nadelige effecten op dergelijke activiteiten voorspeld.

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder aangegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥1/1000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). 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. Het profiel van bijwerkingen bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met dat van volwassenen.

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

**Zenuwstelselaandoeningen**
Zeer vaak: Hoofdpijn
Soms: Insulten, bewegingsstoornissen (inclusief extrapiramidale reacties zoals dystonie reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie).(1)
Zelden: Duizeligheid, voornamelijk gedurende snelle i.v. toediening.

**Oogaandoeningen**
Zelden: Voorbijgaande visusstoornissen (bijv. wazig zien), voornamelijk gedurende snelle i.v. toediening.
Zeer zelden: Tijdelijke blindheid, voornamelijk gedurende snelle intraveneuze toediening.(2)

**Hartaandoeningen**
Soms: Aritmieën, pijn op de borst met of zonder ST-segment depressie, bradycardie.
Zelden: QTc-verlenging (waaronder Torsade de Pointes).
Niet bekend: myocardischemie (zie rubriek 4.4).

**Bloedvataandoeningen**
Vaak: Gevoel van warmte of flushing.
Soms: Hypotensie.

**Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**
Soms: Hikken.

**Maagdarmstelselaandoeningen**
Vaak: Obstipatie.

**Lever- en galaandoeningen**
Soms: Asymptomatische stijgingen van leverfunctietesten.(3)

**Huid- en onderhuidaandoeningen**
Zeer zelden: Toxische huiduitslag, waaronder toxische epidermale necrolyse

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen**
Vaak: Plaatselijke reacties op de i.v. injectieplaats.

1. Deze zijn gemeld zonder sluitend bewijs dat dit langdurige klinische gevolgen zou hebben.
2. Bij het merendeel van deze patiënten was de blindheid binnen 20 minuten verdwenen. De meeste van deze patiënten hadden chemotherapeutica toegediend gekregen, waaronder cisplatine. Sommige gevallen van tijdelijke blindheid die werden gemeld, waren corticaal van oorsprong.
3. Deze reacties werden voornamelijk gezien bij patiënten die chemotherapie kregen met cisplatine.

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. 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 dosisafhankelijke wijze. ECG-controle wordt aanbevolen in gevallen van overdosering.

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

Behandeling
Er is geen specifiek antidotum 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: Anti-emetica en middelen tegen misselijkheid, serotonine ($5HT_3$)-antagonisten. ATC-code: A04AA01

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve $5HT_3$-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 $5HT_3$-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 $5HT_3$-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.

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

Farmacodynamische effecten
Ondansetron heeft geen invloed op de plasmaconcentraties van prolactine.

*Verlenging van het QT-segment*

In een dubbelblind, gerandomiseerd placebo- en positief (moxifloxacine) 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 elektrocardiografische PR- of QRS-intervallen.

*Pediatrische patiënten*

*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/m$^2$ intraveneus plus ondansetron 4 mg oraal na 8-12 uur, ofwel ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus plus placebo oraal na 8-12 uur. Na de chemotherapie kregen beide groepen 3 dagen lang tweemaal daags 4 mg ondansetron siroop toegediend. Braken werd op de zwaarste dag van de chemotherapie volledig onder controle gebracht bij 49% (5 mg/m$^2$ intraveneus en ondansetron 4 mg oraal) en 41% (0,45 mg/kg intraveneus en placebo oraal). 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/m$^2$ 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-vergelijkend onderzoek (S3A239) met één arm 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 geplande 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

| Studie | Eindpunt | Ondansetron % | Placebo % | p-waarde |
|---|---|---|---|---|
| S3A380 | CR | 68 | 39 | ≤ 0,001 |
| S3GT09 | CR | 61 | 35 | ≤ 0,001 |
| S3A381 | CR | 53 | 17 | ≤ 0,001 |
| S3GT11 | geen misselijkheid | 64 | 51 | 0,004 |
| S3GT11 | geen braken | 60 | 47 | 0,004 |

CR = geen emetische episodes, noodmedicatie of staken van de behandeling

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

*Absorptie*

Na orale toediening wordt ondansetron passief en volledig opgenomen vanuit het maagdarmstelsel en ondergaat het een first-pass metabolisme. Piekplasmaconcentraties van ongeveer 30 ng/ml worden ongeveer 1.5 uur na het toedienen van een dosis van 8 mg bereikt. Bij doses boven de 8 mg is de systemische blootstelling aan ondansetron hoger dan proportioneel; dit kan wijzen op enige afname van het first-pass metabolisme bij hogere orale doses.

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

De biologische beschikbaarheid na orale toediening is licht verhoogd in aanwezigheid van voedsel, maar wordt niet beïnvloed door antacida.

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

*Distributie*

De beschikbaarheid van ondansetron na orale, intramusculaire (i.m.) en intraveneuze (i.v.) toediening bij volwassenen is vergelijkbaar met een terminale halfwaardetijd van ongeveer 3 uur en een steady state distributievolume van ongeveer 140 liter. Na intramusculaire en intraveneuze toediening van ondansetron wordt een gelijkwaardige systemische opname bereikt.

De eiwitbinding van ondansetron is niet hoog (70-76%).

*Eliminatie*

Ondansetron wordt voornamelijk uit de systemische circulatie geklaard door metabolisering in de lever via verschillende enzymatische routes. Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (polymorfie van debrisoquine) heeft geen invloed op de farmacokinetische eigenschappen van ondansetron.

De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron veranderen niet bij herhaalde toediening.

Speciale patiëntgroepen

*Kinderen en adolescenten (1 maand tot en met 17 jaar)*
Bij pediatrische 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 leeftijdsgroepen 5-24 maanden en 3-12 jaar. De verschillen in de farmacokinetische parameters in de patiëntengroep van 1-4 maanden kunnen gedeeltelijk worden verklaard door het hogere percentage van totaal lichaamsvocht bij neonaten en zuigelingen en een hoger distributievolume voor wateroplosbare geneesmiddelen als ondansetron.

Bij pediatrische patiënten van 3-12 jaar die onder algemene narcose een niet-spoedeisende 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 naderden op 12-jarige leeftijd de waarden 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. Het gebruik van de dosering op basis van het gewicht compenseert voor leeftijdsgebonden veranderingen en normaliseert de systemische blootstelling bij pediatrische patiënten.

Een 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 toonde een lichte leeftijdsgerelateerde afname van de klaring en een toename van de halfwaardetijd van ondansetron. Echter, grote variabiliteit tussen proefpersonen resulteerde in een aanzienlijke overlap in de farmacokinetische parameters tussen jonge (< 65 jaar) en oudere proefpersonen (≥ 65 jaar) en er werden geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen jonge en oudere kankerpatiënten die deelnamen aan de CINV klinische studies die pleiten voor een andere aanbevolen dosering voor ouderen.

Op basis van meer recente ondansetron plasmaconcentraties en de blootstelling-respons modellering, wordt 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 ouder dan 65 jaar en ouder dan 75 jaar bij intraveneuze toediening (zie rubriek 4.2).

*Geslacht*
De biologische beschikbaarheid van ondansetron verschilt tussen beide geslachten. Vrouwen hebben een snellere en hogere absorptie na orale toediening, een verminderde systemische klaring en een kleiner distributievolume (rekening houdend met het gewicht).

*Nierinsufficiëntie*
Bij patiënten met 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 nierinsufficiëntie 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.

## 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 op 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.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Citroenzuur monohydraat
Natriumcitraat

Natriumchloride
Natriumhydroxide
Zoutzuur, geconcentreerd
Water voor injectie

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

## 6.3 Houdbaarheid

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 bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

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

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Het geneesmiddel wordt geleverd in een amberkleurige spuit met maatstreepjes in wit (maatstreepjes om de 0,1 ml).

2 ml:
Amberkleurige, glazen (type I) voorgevulde spuit van 2,25 ml met plunjerstop (broombutylrubber) en plunjerstang.

4 ml:
Amberkleurige, glazen (type I) voorgevulde spuit van 5,0 ml met plunjerstop (broombutylrubber) en plunjerstang.

Verpakkingsgroottes: 1 voorgevulde spuit
5 voorgevulde spuiten
10 voorgevulde spuiten

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

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ondansetron Accord 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 9 mg/ml (0,9%) intraveneuze infusie BP
- Kaliumchloride 0,3%w/v en glucose 5%w/v intraveneuze infusie BP

De stabiliteit van Ondansetron Accord 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 en type 1 glazen flessen. De stabiliteit van verdunningen van Ondansetron Accord in 10% mannitol injectie, ringer injectie, 0,3% kaliumchloride en 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride injectie, 0,3% kaliumchloride en 5% dextrose injectie, 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride injectie en 5% glucose injectie, is aangetoond in infuuszakken van polyvinylchloride en toedieningssets van polyvinylchloride, infuuszakken van polyethyleen en type 1 glazen flessen.

*Verenigbaarheid met andere geneesmiddelen:* Ondansetron Accord kan via een intraveneus infuus met 9 mg/ml (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 Accord 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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

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

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

Ondansetron Accord 4 mg oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit: RVG 124397
Ondansetron Accord 8 mg oplossing voor injectie/infusie in een voorgevulde spuit: RVG 124523

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 april 2020
Datum van verlenging van de vergunning: 18 februari 2025

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.7 en 4.8: 9 juli 2024.