

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Noridem 2 mg/ml, oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke 1 ml bevat ondansetron-hydrochloridedihydraat overeenkomend met 2 mg ondansetron.

Elke 2 ml ampul bevat 4 mg ondansetron.

Elke 4 ml ampul bevat 8 mg ondansetron.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat 0,313 mmol (7,2 mg) natrium per ampul van 2 ml.

Dit geneesmiddel bevat 0,626 mmol (14,4 mg) natrium per ampul van 4 ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere en kleurloze waterige oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Volwassenen

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

#### Pediatrische patiënten

Ondansetron is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie bij kinderen en adolescenten van 6 maanden tot 17 jaar.

Ondansetron-injectie is geïndiceerd voor de preventie of behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen en adolescenten van 1 maand tot 17 jaar.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Misselijkheid en braken als gevolg van chemotherapie en radiotherapie (CINV en RINV)

Het emetogene potentieel van kankerbehandeling varieert afhankelijk van de gebruikte doses en combinaties van chemotherapie en radiotherapie. De keuze van het doseringsschema moet worden bepaald door de ernst van de emetogene uitdaging.

#### CINV en RINV bij volwassenen

De dosering van ondansetron is 8 – 32 mg per dag en geselecteerd zoals hieronder weergegeven.

De aanbevolen intraveneuze of intramusculaire dosis ondansetron is 8 mg, toegediend vlak voor de behandeling.

#### *Hoog-emetogene chemotherapie*

Voor patiënten die hoog-emetogene chemotherapie krijgen, kan een maximale initiële ondansetron dosis van 16 mg IV toegediend over 15 minuten worden gebruikt. Een enkelvoudige intraveneuze dosis van meer dan 16 mg mag niet worden gegeven vanwege de dosisafhankelijke toename van het

risico op QT-verlenging (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.1). Ondansetron is even effectief gebleken in de volgende doseringsschema's gedurende de eerste 24 uur van chemotherapie:

- Een enkelvoudige dosis van 8 mg door langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) of intramusculaire injectie vlak voor de chemotherapie.
- Een dosis van 8 mg door langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) of intramusculaire injectie vlak voor de chemotherapie, gevolgd door nog twee intraveneuze injecties (in niet minder dan 30 seconden) of intramusculaire doses van 8 mg met een tussenpoos van vier uur, of door een constante infusie van 1 mg/u gedurende maximaal 24 uur.
- Een maximale initiële intraveneuze dosis van 16 mg verdund in 50 – 100 ml 0,9% natriumchloride w/v of een andere compatibele infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en toegediend gedurende niet minder dan 15 minuten onmiddellijk voor de chemotherapie. De initiële dosis ondansetron kan worden gevolgd door twee extra intraveneuze doses van 8 mg (in niet minder dan 30 seconden) of intramusculaire doses met een tussenpoos van vier uur.

De werkzaamheid van ondansetron bij hoog-emetogene chemotherapie kan worden verbeterd door toevoeging van een enkele intraveneuze dosis dexamethason-natriumfosfaat van 20 mg, toegediend voorafgaand aan de chemotherapie.

Orale behandeling wordt aanbevolen ter bescherming tegen vertraagde of langdurige emesis na de eerste 24 uur. De aanbevolen orale dosis is 8 mg, tweemaal daags in te nemen.

De keuze van het doseringsschema moet worden bepaald door de ernst van de emetogene uitdaging.

### Pediatrische patiënten

#### *CINV bij kinderen en adolescenten (van 6 maanden tot 17 jaar)*

De dosis voor CINV kan worden berekend op basis van lichaamsoppervlak (BSA) of gewicht.

Doseren op basis van gewicht resulteert in hogere totale dagelijkse doses in vergelijking met doseren op basis van BSA (zie rubriek 4.4 en 5.1).

In pediatrie klinische onderzoeken werd ondansetron toegediend via IV-infusie verdund in 25 tot 50 ml 0,9% natriumchloride w/v of een andere compatibele infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en toegediend gedurende ten minste 15 minuten.

Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken over het gebruik van ondansetron voor door radiotherapie veroorzaakte misselijkheid en braken bij kinderen.

#### Dosering naar lichaamsoppervlak (BSA)

Ondansetron moet vlak voor chemotherapie worden toegediend als een enkelvoudige intraveneuze dosis van 5 mg/m<sup>2</sup>. De enkelvoudige intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

Orale toediening kan 12 uur later beginnen en kan maximaal 5 dagen worden voortgezet (tabel 1).

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

Tabel 1: Dosering op basis van BSA voor CINV (van 6 maanden tot 17 jaar)

<b>BSA</b>	<b>Dag 1 <sup>(a,b)</sup></b>	<b>Dag 2 – 6 <sup>(b)</sup></b>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> IV plus 2 mg siroop na 12 u	2 mg siroop elke 12 u
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> IV plus 4 mg siroop of tablet na 12 u	4 mg siroop of tablet elke 12 u

<sup>a</sup> De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

<sup>b</sup> De totale dosis over 24 uur mag de dosis voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

#### *Dosering naar lichaamsgewicht*

Doseren op basis van gewicht resulteert in hogere totale dagelijkse doses in vergelijking met doseren op basis van BSA (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Ondansetron moet vlak voor chemotherapie worden toegediend als een enkelvoudige intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg. De enkelvoudige intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg. Op dag 1 kunnen nog twee intraveneuze doses worden gegeven met een interval van 4 uur. Orale toediening kan 12 uur later beginnen en kan maximaal 5 dagen worden voortgezet (tabel 2).

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

Tabel 2: Dosering op basis van gewicht voor CINV (van 6 maanden tot 17 jaar)

Gewicht	Dag 1 <sup>(a,b)</sup>	Dag 2 – 6 <sup>(b)</sup>
≤ 10 kg	Maximaal 3 doses van 0,15 mg/kg IV elke 4 u	2 mg siroop elke 12 u
> 10 kg	Maximaal 3 doses van 0,15 mg/kg IV elke 4 u	4 mg siroop of tablet elke 12 u

<sup>a</sup> De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

<sup>b</sup> De totale dosis over 24 uur mag de dosis voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

### CINV en RINV bij ouderen

Bij patiënten van 65 tot 74 jaar kan het doseringsschema voor volwassenen worden gevolgd. Alle intraveneuze doses moeten worden verdund in 50-100 ml 0,9% natriumchlorideoplossing of een andere compatibele infuusvloeistof (zie rubriek 6.6) en gedurende 15 minuten worden toegediend.

Bij patiënten van 75 jaar of ouder mag de initiële intraveneuze dosis ondansetron niet hoger zijn dan 8 mg. Alle intraveneuze doses moeten worden verdund in 50-100 ml 0,9% natriumchlorideoplossing of een andere compatibele infuusvloeistof (zie rubriek 6.6) en gedurende 15 minuten worden toegediend. De initiële dosis van 8 mg mag worden gevolgd door nog twee intraveneuze doses van 8 mg, geïnfundeerd gedurende 15 minuten en met een tussenpoos van ten minste vier uur. (zie rubriek 5.2).

### Post-operatieve misselijkheid en braken (PONV)

#### *PONV bij volwassenen*

Voor de preventie van post-operatieve misselijkheid en braken is de aanbevolen dosis ondansetron een eenmalige dosis van 4 mg die intramusculair of langzaam intraveneus wordt geïnjecteerd tijdens de inductie van de anesthesie.

Voor de behandeling van vastgestelde post-operatieve misselijkheid en braken wordt een enkelvoudige dosis van 4 mg aanbevolen, gegeven door intramusculaire of langzame intraveneuze injectie.

#### *Pediatische patiënten*

##### *PONV bij kinderen en adolescenten (van 1 maand tot 17 jaar)*

Ter preventie van PONV bij pediatische patiënten die een chirurgische ingreep onder algehele anesthesie ondergaan, kan een enkelvoudige dosis ondansetron worden toegediend door middel van een langzame intraveneuze injectie (ten minste 30 seconden) in een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg voorafgaand aan, tijdens of na inductie van de anesthesie.

Ter preventie van PONV bij pediatische patiënten die een chirurgische ingreep onder algehele anesthesie ondergaan, kan een enkelvoudige dosis ondansetron worden toegediend door middel van een langzame intraveneuze injectie (ten minste 30 seconden) in een dosis van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg voorafgaand aan, tijdens of na inductie van de anesthesie.

#### *Ouderen*

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

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

De dagelijkse dosering, de doseringsfrequentie of de toedieningsweg hoeven niet te worden gewijzigd.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

De klaring van ondansetron is aanzienlijk verminderd en de serumhalfwaardetijd is aanzienlijk verlengd bij personen met matige of ernstige leverfunctiestoornissen. Bij dergelijke patiënten mag een totale dagelijkse dosis van 8 mg IV of oraal niet worden overschreden.

#### *Patiënten met een slecht sparteïne/debrisoquinemetabolisme*

De eliminatiehalfwaardetijd van ondansetron is niet veranderd bij personen die geclassificeerd zijn als slechte metaboliseerders van sparteïne en debrisoquine. Bijgevolg zal herhaalde toediening bij dergelijke patiënten blootstellingsniveaus van het geneesmiddel opleveren die niet verschillen van die van de algemene bevolking. De dagelijkse dosering of de doseringsfrequentie hoeven niet te worden gewijzigd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Gebaseerd op meldingen van ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies wanneer ondansetron werd toegediend met apomorfine-hydrochloride, is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd (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**

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld bij patiënten die overgevoeligheid vertoonden voor andere selectieve 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonisten. Respiratoire voorvallen moeten symptomatisch worden behandeld en artsen moeten er bijzondere aandacht aan besteden als voorbode van overgevoeligheidsreacties.

Ondansetron verlengt het QT-interval dosisafhankelijk (zie rubriek 5.1). Daarnaast zijn na het in de handel brengen gevallen van Torsade de Pointes gemeld bij patiënten die ondansetron gebruikten. Vermijd ondansetron bij patiënten met congenitaal lang QT-syndroom. Ondansetron dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten die QTc-verlenging hebben of kunnen ontwikkelen, waaronder patiënten met elektrolytafwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmieën, geleidingsstoornissen en bij patiënten die anti-aritmica of bèta-adrenerge blokkerende middelen gebruiken of andere geneesmiddelen die leiden tot QT-verlenging of elektrolytafwijkingen.

Gevalen van myocardischemie zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met ondansetron. Bij sommige patiënten, vooral in het geval van intraveneuze toediening, verschenen de symptomen onmiddellijk na toediening van ondansetron. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de tekenen en symptomen van myocardischemie.

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

Er zijn postmarketingrapporten die patiënten beschrijven met het serotoninesyndroom (inclusief veranderde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's)). Als gelijktijdige behandeling met ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen klinisch gezien verantwoord is, wordt passende observatie van de patiënt geadviseerd.

Aangezien van ondansetron bekend is dat het de doorlooptijd van de dikke darm verlengt, moeten patiënten met tekenen van subacute intestinale obstructie na toediening worden gecontroleerd.

Bij patiënten met een adenotonsillaire operatie kan het voorkomen van misselijkheid en braken met ondansetron occulte bloedingen maskeren. Daarom moeten dergelijke patiënten zorgvuldig worden gevolgd na ondansetron.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per ampul, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### Pediatrische patiënten

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

#### Misselijkheid en braken door chemotherapie

Wanneer de dosis wordt berekend op basis van mg/kg en drie doses met een interval van 4 uur worden toegediend, zal de totale dagelijkse dosis hoger zijn dan wanneer één enkele dosis van 5 mg/m<sup>2</sup> wordt toegediend, gevolgd door een orale dosis. De vergelijkende werkzaamheid van deze twee verschillende doseringsschema's is niet onderzocht in klinische onderzoeken. Vergelijking tussen onderzoeken wijst op vergelijkbare werkzaamheid voor beide schema's (zie rubriek 5.1).

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

Er is geen bewijs dat ondansetron het metabolisme induceert of remt van andere geneesmiddelen die vaak gelijktijdig worden toegediend. Specifieke onderzoeken hebben aangetoond dat er geen interacties zijn wanneer ondansetron wordt toegediend met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lidocaïne, thiopental of propofol.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door meerdere hepatische cytochroom P-450 enzymen: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Vanwege de veelheid aan metabole enzymen die ondansetron kunnen metaboliseren, wordt enzymremming of verminderde activiteit van één enzym (bijv. CYP2D6 genetische deficiëntie) normaal gecompenseerd door andere enzymen en zou dit moeten resulteren in weinig of geen significante verandering in de totale klaring van ondansetron of dosisbehoefte.

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

Het gebruik van ondansetron met QT-verlengende geneesmiddelen kan leiden tot extra QT-verlenging. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. anthracyclinen zoals doxorubicine, daunorubicine of trastuzumab), antibiotica (zoals erytromycine), antischimmelmiddelen (zoals ketoconazol), antiaritmica (zoals amiodaron) en bètablokkers (zoals atenolol of timolol) kan het risico op ritmestoornissen verhogen (zie rubriek 4.4).

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's): Er zijn postmarketingrapporten die patiënten beschrijven met het serotoninesyndroom (inclusief veranderde mentale status, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na gelijktijdig gebruik van ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (waaronder SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

*Apomorfine:* Gebaseerd op meldingen van ernstige hypotensie en bewustzijnsverlies wanneer ondansetron werd toegediend met apomorfine-hydrochloride, is gelijktijdig gebruik met apomorfine gecontra-indiceerd.

*Fenytoïne, carbamazepine en rifampicine:* Bij patiënten die werden behandeld met krachtige inductoren van CYP3A4 (d.w.z. fenytoïne, carbamazepine en rifampicine) was de orale klaring van ondansetron verhoogd en waren de bloedconcentraties van ondansetron verlaagd.

*Tramadol:* Gegevens uit kleine onderzoeken wijzen erop dat ondansetron het pijnstillende effect van tramadol kan verminderen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten het gebruik van anticonceptie overwegen.

### Zwangerschap

Op basis van epidemiologische onderzoeken bij mensen wordt vermoed dat ondansetron orofaciale misvormingen kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

In een cohortonderzoek waarin 1,8 miljoen zwangerschappen waren opgenomen, werd het gebruik van ondansetron in het eerste trimester in verband gebracht met een verhoogd risico op mondspleet (3 extra gevallen per 10.000 behandelde vrouwen; gecorrigeerd relatief risico, 1,24, (95% BI 1,03-1,48)). De beschikbare epidemiologische onderzoeken naar hartafwijkingen laten tegenstrijdige resultaten zien.

Dieronderzoek wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot voortplantingstoxiciteit. Ondansetron mag niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap.

### Testen op zwangerschap

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden moet de zwangerschapsstatus worden gecontroleerd voordat de behandeling met ondansetron wordt gestart.

### Borstvoeding

Er is onvoldoende informatie over de uitscheiding van ondansetron/metabolieten in moedermelk bij mensen of de effecten van ondansetron op de melkproductie. Beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren hebben uitscheiding van ondansetron/metabolieten in melk aangetoond (zie rubriek 5.3). Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Ondansetron mag niet tijdens het geven van borstvoeding worden gebruikt.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens 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.

Bij psychomotorische testen vermindert ondansetron de prestaties niet en veroorzaakt het geen sedatie. De farmacologie van ondansetron voorspelt geen nadelige effecten op dergelijke activiteiten.

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem-orgaanklasse en frequentie.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); zeer zelden ( $< 1/10\ 000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zeer vaak voorkomende, vaak voorkomende en zelden voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen bepaald op basis van gegevens uit klinische onderzoeken. Er werd rekening gehouden met de incidentie bij placebo. Zeldzame en zeer zeldzame bijwerkingen werden over het algemeen bepaald op basis van spontane gegevens na het in de handel brengen.

De volgende frequenties zijn geschat bij de standaard aanbevolen doses ondansetron. De bijwerkingen bij kinderen en adolescenten waren vergelijkbaar met die bij volwassenen.

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden:	Onmiddellijke overgevoelighedsreacties, soms ernstig, waaronder anafylaxie.
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak:	Hoofdpijn.
Soms:	Insulten, bewegingsstoornissen (inclusief extrapiramidale reacties zoals dystonische reacties, oculogyrische crisis en dyskinesie) <sup>(1)</sup> .
Zelden:	Duizeligheid voornamelijk tijdens snelle IV-toediening.
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden:	Voorbijgaande visuele stoornissen (bijv. wazig zien) voornamelijk tijdens snelle IV-toediening.
Zeer zelden:	Voorbijgaande visuele stoornissen, voornamelijk tijdens snelle intraveneuze toediening. <sup>(2)</sup>
<b>Hartaandoeningen</b>	
Soms:	Aritmieën, pijn op de borst met of zonder ST-segmentdepressie, bradycardie.
Zelden:	QTc-verlenging (inclusief Torsade de Pointes).
Niet bekend:	Myocardischemie (zie rubriek 4.4)
<b>Bloedvataandoeningen</b>	
Vaak:	Een warm gevoel of blozen.
Soms:	Hypotensie.
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Soms:	De hik.
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Constipatie.
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms:	Asymptomatische verhoging van leverfunctietesten <sup>(3)</sup> .
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Toxische huidruptie, inclusief toxische epidermale necrolyse.
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Vaak:	Lokale IV injectieplaatsreacties.

<sup>1</sup> Waargenomen zonder definitief bewijs van aanhoudende klinische restverschijnselen.

<sup>2</sup> De meeste gemelde gevallen van blindheid verdwenen binnen 20 minuten. De meeste patiënten hadden chemotherapeutische middelen gekregen, waaronder cisplatine. Sommige gevallen van voorbijgaande blindheid werden gemeld als van corticale oorsprong.

<sup>3</sup> Deze bijwerkingen werden vaak waargenomen bij patiënten die chemotherapie met cisplatine kregen.

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

## 4.9 Overdosering

### Symptomen en tekenen

Er is beperkte ervaring met overdosering van ondansetron. In de meeste gevallen waren de symptomen vergelijkbaar met de symptomen die al gemeld waren bij patiënten die de aanbevolen doses kregen (zie rubriek 4.8). Verschijnselen die zijn gemeld zijn onder andere visuele stoornissen, ernstige constipatie, hypotensie en een vasovagale episode met voorbijgaand tweedegraads AV-blok.

Ondansetron verlengt het QT-interval dosisafhankelijk. ECG-monitoring wordt aanbevolen bij overdosering.

## Pediatrische patiënten

Pediatrische gevallen die overeenkomen met het serotoninesyndroom zijn gemeld na onbedoelde orale overdosering van ondansetron (overschrijding van de geschatte inname 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 moet bij een vermoeden van overdosering passende symptomatische en ondersteunende therapie worden gegeven.

Verdere behandeling moet plaatsvinden op klinische indicatie of zoals aanbevolen door het nationale vergiftigingscentrum, indien aanwezig.

Het gebruik van ipecacuanha om overdosering met ondansetron te behandelen wordt niet aanbevolen, omdat patiënten waarschijnlijk niet zullen reageren als gevolg van de anti-emetische werking van ondansetron zelf.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en anti-misselijkheidsmiddelen, serotonine (5-HT<sub>3</sub>)-antagonisten

ATC-code: A04AA01

### Werkingsmechanisme

Ondansetron is een krachtige, zeer selectieve 5HT<sub>3</sub>-receptorantagonist. Het precieze werkingsmechanisme bij het bestrijden van misselijkheid en braken is niet bekend. Chemotherapeutische middelen en radiotherapie kunnen het vrijkomen van 5HT in de dunne darm veroorzaken, wat een braakreflex in gang zet door efferente vezels van de nervus vagus te activeren via 5HT<sub>3</sub>-receptoren. Ondansetron blokkeert de initiatie van deze reflex. Activatie van de efferente vezels van de nervus vagus kan ook leiden tot het vrijkomen van 5HT in het area postrema, gelegen op de bodem van de vierde ventrikel, en dit kan ook emesis bevorderen via een centraal mechanisme. Het effect van ondansetron bij de behandeling van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie is dus waarschijnlijk het gevolg van antagonisme van 5HT<sub>3</sub>-receptoren op neuronen in zowel het perifere als centrale zenuwstelsel. De werkingsmechanismen bij postoperatieve misselijkheid en braken zijn niet bekend, maar er kunnen gemeenschappelijke paden zijn met cytotoxisch geïnduceerde misselijkheid en braken. Ondansetron verandert de concentraties plasma-prolactine niet.

### QT-verlenging

Het effect van ondansetron op het QTc-interval werd geëvalueerd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd en positief gecontroleerd (moxifloxacin), cross-overonderzoek bij 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. De doses ondansetron waren 8 mg en 32 mg intraveneus toegediend gedurende 15 minuten. Bij de hoogste geteste dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% BI) verschil in QTcF ten opzichte van placebo na baselinecorrectie 19,6 (21,5) msec. Bij de laagste geteste dosis van 8 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% BI) verschil in QTcF ten opzichte van placebo na baselinecorrectie 5,8 (7,8) msec. In dit onderzoek waren er geen QTcF-metingen groter dan 480 msec en geen QTcF verlenging groter dan 60 msec. Er werden geen significante veranderingen gezien in de gemeten electrocardiografische PR- of QRS-intervallen.

## Pediatrische patiënten

### Misselijkheid en braken door chemotherapie

De werkzaamheid van ondansetron bij de controle van emesis en misselijkheid veroorzaakt door chemotherapie bij kanker werd beoordeeld in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek bij

415 patiënten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar (S3AB3006). Op de dagen van de chemotherapie kregen de patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> intraveneus en ondansetron 4 mg oraal na 8 tot 12 uur of ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus en placebo oraal na 8 tot 12 uur. Na de chemotherapie kregen beide groepen tweemaal daags 4 mg ondansetron-siroop gedurende 3 dagen. Volledige controle van emesis op de ergste dag van de chemotherapie was 49% (5 mg/m<sup>2</sup> intraveneus en ondansetron 4 mg oraal) en 41% (0,45 mg/kg intraveneus en placebo oraal). Na de chemotherapie kregen beide groepen tweemaal daags 4 mg ondansetron-siroop gedurende 3 dagen. Er was geen verschil in de algemene incidentie of aard van de bijwerkingen tussen de twee behandelgroepen.

Een dubbelblind, gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek (S3AB4003) bij 438 patiënten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar toonde volledige controle aan van emesis op de ergste dag van chemotherapie bij:

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

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

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

Een ander open-label, niet-vergelijkend onderzoek met één behandelgroep (S3A239) onderzocht de werkzaamheid van één intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg ondansetron gevolgd door twee orale doses ondansetron van 4 mg voor kinderen jonger dan 12 jaar en 8 mg voor kinderen ouder dan 12 jaar (totaal aantal kinderen n = 28). Bij 42% van de patiënten was de emesis volledig onder controle.

#### Post-operatieve misselijkheid en braken

De werkzaamheid van een enkele dosis ondansetron in de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken werd onderzocht in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 670 kinderen in de leeftijd van 1 tot 24 maanden (leeftijd na conceptie ≥ 44 weken, gewicht ≥ 3 kg). De proefpersonen zouden een chirurgische ingreep ondergaan onder algehele anesthesie en hadden een ASA-klasse < III. . Een enkele dosis ondansetron 0,1 mg/kg werd toegediend binnen vijf minuten na de inductie van anesthesie. Het aandeel proefpersonen dat ten minste één emetische episode doormaakte tijdens de 24-uurs beoordelingsperiode (ITT) was groter bij patiënten die placebo kregen dan bij degenen die ondansetron kregen (28% vs. 11%, p<0,0001).

Er zijn vier dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij 1469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (2 tot 12 jaar) die algehele anesthesie ondergingen. De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel enkelvoudige intraveneuze doses ondansetron (0,1 mg/kg voor pediatrische patiënten die 40 kg of minder wogen, 4 mg voor pediatrische patiënten die meer dan 40 kg wogen; aantal patiënten = 735) of placebo (aantal patiënten = 734). Het onderzoeksmiddel werd gedurende ten minste 30 seconden toegediend, direct voor 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 zijn samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij pediatrische patiënten – Behandelingrespons 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 braakneigingen	60	47	0,004

CR = geen emetische episodes, reddingsmedicatie of stopzetting

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De dispositie van ondansetron na orale, intramusculaire of intraveneuze toediening bij volwassenen is vergelijkbaar met een terminale eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 3 uur en een steady-state verdelingsvolume van ongeveer 140 l. Gelijkwaardige systemische blootstelling wordt bereikt na intramusculaire en intraveneuze toediening van ondansetron.

Ondansetron is niet sterk eiwitgebonden (70 – 76%). Ondansetron wordt voornamelijk uit de systemische circulatie geklaard door levermetabolisme via meerdere enzymatische routes. Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (het debrisoquine polymorfisme) heeft geen effect op de farmacokinetiek van ondansetron. De farmacokinetische eigenschappen van ondansetron blijven onveranderd bij herhaalde dosering. Onderzoeken bij gezonde oudere vrijwilligers hebben een lichte, maar klinisch niet-significante, leeftijdsgerelateerde toename van zowel de orale biologische beschikbaarheid als de halfwaardetijd van ondansetron aangetoond.

Er werden sekseverschillen aangetoond in de dispositie van ondansetron, waarbij vrouwen een hogere absorptiesnelheid en -omvang hadden na een orale dosis en een lagere systemische klaring en verdelingsvolume (aangepast voor gewicht).

### Pediatriische patiënten

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

Bij pediatriische patiënten van 3 tot 12 jaar die electieve chirurgie onder algehele anesthesie ondergingen, waren de absolute waarden voor zowel de klaring als het verdelingsvolume van ondansetron verlaagd in vergelijking met de waarden bij volwassen patiënten. Beide parameters namen lineair toe met het gewicht en op 12-jarige leeftijd benaderden de waarden die van jongvolwassenen. Wanneer de waarden voor de klaring en het verdelingsvolume werden genormaliseerd op basis van het lichaamsgewicht, waren de waarden voor deze parameters vergelijkbaar tussen de verschillende leeftijdsgroepen. Het gebruik van dosering op basis van gewicht compenseert leeftijdsgerelateerde veranderingen en is effectief in het normaliseren van systemische blootstelling bij pediatriische patiënten.

Farmacokinetische populatieanalyse werd uitgevoerd op 428 proefpersonen (kankerpatiënten, chirurgiepatiënten en gezonde vrijwilligers) in de leeftijd van 1 maand tot 44 jaar na intraveneuze toediening van ondansetron. Op basis van deze analyse was de systemische blootstelling (AUC) van ondansetron na orale of intraveneuze toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die van volwassenen, met uitzondering van zuigelingen van 1 maand tot 4 maanden. Het distributievolume was gerelateerd aan de leeftijd en was lager bij volwassenen dan bij zuigelingen en kinderen. De klaring was gerelateerd aan het gewicht, maar niet aan de leeftijd, met uitzondering van zuigelingen van 1 maand tot 4 maanden. Het is moeilijk om te concluderen of er een extra afname in klaring was gerelateerd aan de leeftijd bij zuigelingen van 1 maand tot 4 maanden of gewoon inherente variabiliteit door het lage aantal onderzochte proefpersonen in deze leeftijdsgroep. Aangezien patiënten jonger dan 6 maanden bij PONV slechts een enkele dosis krijgen, zal een verminderde klaring waarschijnlijk niet klinisch relevant zijn.

### Ouderen

Vroege fase I-onderzoeken bij gezonde oudere vrijwilligers toonden een lichte leeftijdsgerelateerde afname in klaring en een toename in halfwaardetijd van ondansetron. De grote variabiliteit tussen proefpersonen resulteerde echter in een aanzienlijke overlap in farmacokinetische parameters tussen jonge (< 65 jaar) en oudere proefpersonen (≥ 65 jaar) en er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen jonge en oudere kankerpatiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken naar CINV om een andere doseringsaanbeveling voor ouderen te ondersteunen. Op basis van recentere ondansetron plasmaconcentraties en blootstelling-respons modellering wordt een groter effect op QTcF voorspeld bij patiënten ≥ 75 jaar in vergelijking met jongvolwassenen. Er wordt specifieke doseringsinformatie gegeven voor patiënten ouder dan 65 jaar en ouder dan 75 jaar voor intraveneuze toediening (zie rubriek 4.2).

### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 15 – 60 ml/min) zijn zowel de systemische klaring als het verdelingsvolume verminderd, wat resulteert in een lichte, maar klinisch onbetekenende, toename van de eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). Een onderzoek bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie die regelmatig hemodialyse nodig hadden (onderzocht tussen dialyses) toonde aan dat de farmacokinetiek van ondansetron in wezen onveranderd was.

### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is de systemische klaring van ondansetron duidelijk verminderd met verlengde eliminatiehalfwaardetijden (15 tot 32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid die de 100% benadert als gevolg van verminderd pre-systemisch metabolisme.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Een onderzoek met gekloonde menselijke hartionkanalen heeft aangetoond dat ondansetron de repolarisatie van het hart kan beïnvloeden via blokkade van hERG-kaliumkanalen bij klinisch relevante concentraties. Dosisafhankelijke QT-verlenging is waargenomen in een grondig QT-onderzoek bij menselijke vrijwilligers (zie rubriek 5.1). In embryofetale ontwikkelingsonderzoeken bij ratten en konijnen kregen zwangere dieren orale doses ondansetron tot respectievelijk 15 mg/kg/dag en 30 mg/kg/dag tijdens de periode van organogenese. Met uitzondering van een lichte afname in de toename van het lichaamsgewicht van de moeder bij de konijnen, waren er geen significante effecten van ondansetron op de moederdieren of de ontwikkeling van de nakomelingen. Bij doses van 15 mg/kg/dag bij ratten en 30 mg/kg/dag bij konijnen was de dosis voor de moeder respectievelijk ongeveer 6 en 24 keer de maximale aanbevolen orale dosis voor de mens van 24 mg/dag, gebaseerd op het lichaamsoppervlak. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkelingstoxiciteit kregen zwangere ratten orale doses ondansetron tot 15 mg/kg/dag vanaf dag 17 van de zwangerschap tot en met dag 21 van het nest jongen. Met uitzondering van een lichte afname in de toename van het lichaamsgewicht van de moeder, waren er geen effecten op de drachtige ratten en de pre- en postnatale ontwikkeling van hun nakomelingen, inclusief de voortplantingsprestaties van de gedekte F1-generatie. Bij doses van 15 mg/kg/dag bij ratten was de dosis voor de moeder respectievelijk ongeveer 6 keer de maximale aanbevolen orale dosis voor de mens van 24 mg/dag, gebaseerd op het BSA.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Citroenzuurmonohydraat  
Natriumcitraatdihydraat  
Natriumchloride  
Water voor injecties

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ondansetron Noridem mag niet worden toegediend in dezelfde spuit of hetzelfde infuus als andere medicatie. Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve de geneesmiddelen die worden genoemd in rubriek 6.6.

## 6.3 Houdbaarheid

Glazen ampullen: 3 jaar

Plastic ampullen verpakt in individuele blisterverpakkingen: 3 jaar

Plastic ampullen verpakt in een beschermende zak: 3 jaar

Gebruiken binnen 4 maanden na het openen van de beschermende zak.

Na verdunning: Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bewaard bij 25°C en 36 uur bewaard in een koelkast (2 – 8°C). Verdunningen van Ondansetron Noridem in compatibele intraveneuze infusievloeistoffen zijn stabiel onder normale kamerverlichting of daglicht gedurende ten minste 24 uur, dus bescherming tegen licht is niet nodig terwijl de infusie plaatsvindt.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van opening of verdunning het risico op microbiële contaminatie uitsluiten. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml of 4 ml polypropyleen blow-fill-seal (BFS)-ampullen met een draaidop of helder, kleurloos glas (Ph. Eur., type I).

De plastic ampullen worden verpakt in individuele blisterverpakkingen van aluminiumfolie en in kartonnen dozen geplaatst. Als alternatief worden strips van 5 plastic ampullen omwikkeld met een beschermende zak en in kartonnen dozen geplaatst. De glazen ampullen zijn verpakt in plastic doosjes in kartonnen dozen.

Er zijn verpakkingen van 5 glazen ampullen of 5, 10 en 50 plastic ampullen verkrijgbaar. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ondansetron Noridem mag niet worden geautoclaveerd.

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

### Compatibiliteit met intraveneuze vloeistoffen

Ondansetron Noridem mag alleen worden gemengd met de oplossingen voor infusie die worden aanbevolen:

Verdunningsmiddel	Resterende concentratie van ondansetron
Natriumchlorideoplossing voor infusie 0,9% w/v	0,16 mg/ml
Glucose-oplossing voor infusie 5% w/v	0,16 mg/ml
Mannitoloplossing voor infusie 10% w/v	0,16 mg/ml
Ringer-oplossing voor infusie	0,16 mg/ml

Kaliumchloride 0,3% w/v en natriumchloride 0,9% w/v oplossing voor infusie	0,16 mg/ml
Kaliumchloride 0,3% w/v en glucose 5% w/v oplossing voor infusie	0,16 mg/ml

In overeenstemming met goede farmaceutische praktijken moeten verdunningen van ondansetron-injectie in intraveneuze vloeistoffen worden bereid op het moment van infusie. Er is echter aangetoond dat verdunningen van ondansetron in polyethyleen flessen met de volgende intraveneuze infuusvloeistoffen stabiel blijven gedurende 24 uur bij kamertemperatuur ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) of gedurende 36 uur in de koelkast ( $2 - 8^\circ\text{C}$ ).

#### Compatibiliteit met andere geneesmiddelen

Ondansetron Noridem kan worden toegediend via intraveneuze infusie bij 1 mg/uur, bijvoorbeeld uit een infuuszak of spuitpomp. De volgende geneesmiddelen kunnen worden toegediend via de Y-positie van de ondansetron-infuusset voor concentraties ondansetron van 16 tot 160 microgram/ml (bijv. respectievelijk 8 mg/500 ml en 8 mg/50 ml):

##### *Cisplatine:*

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

##### *5-Fluorouracil:*

Concentraties tot 0,8 mg / ml (bijv. 2,4 g in 3 liter of 400 mg in 500 ml) toegediend met een snelheid van ten minste 20 ml per uur (480 ml per 24 uur). Hogere concentraties 5-fluorouracil kunnen neerslag van ondansetron veroorzaken. De 5-fluorouracil infusie mag maximaal 0,045% w/v magnesiumchloride bevatten naast andere hulpstoffen waarvan is aangetoond dat ze compatibel zijn.

##### *Carboplatine:*

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

##### *Etoposide:*

Concentraties in het bereik van 0,14 mg/ml tot 0,25 mg/ml (bijv. 70 mg in 500 ml tot 250 mg in 1 l), toegediend in dertig minuten tot een uur.

##### *Ceftazidime:*

Dosissen in het bereik 250 mg tot 2000 mg die met water voor injecties worden gereconstitueerd zoals door de fabrikant (bijv. 2,5 ml voor 250 mg en 10 ml voor 2 g ceftazidime) wordt geadviseerd en die als intraveneuze bolusinjectie over ongeveer vijf minuten worden gegeven.

##### *Cyclofosfamide:*

Dosissen in het bereik 100 mg tot 1 mg die met water voor injecties worden gereconstitueerd zoals door de fabrikant, bijv. 5 ml per 100 mg cyclofosfamide, wordt geadviseerd en die als intraveneuze bolusinjectie over ongeveer vijf minuten worden gegeven.

##### *Doxorubicine:*

Dosissen in het bereik 10 – 100 mg die met water voor injecties worden gereconstitueerd zoals door de fabrikant, bijv. 5 ml per 10 mg doxorubicine, wordt geadviseerd en die als intraveneuze bolusinjectie over ongeveer 5 minuten worden gegeven.

##### *Dexamethason:*

Dexamethason-natriumfosfaat 20 mg kan worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie gedurende 2-5 minuten via de Y-positie van een infuusset die 8 of 16 mg ondansetron levert, verdund in 50-100 ml van de volgende infuusvloeistoffen:

- Natriumchloride 0,9% w/v
- Glucose 5% w/v
- Kaliumchloride 0,9% w/v en glucose 5% w/v oplossing voor infusie

gedurende ongeveer 15 minuten.

Compatibiliteit tussen dexamethasonnatriumfosfaat en ondansetron is aangetoond bij toediening van deze geneesmiddelen via dezelfde toedieningsset, wat resulteerde in concentraties van 32 microgram – 2,5 mg/ml voor dexamethasonnatriumfosfaat en 8 microgram – 1 mg/ml voor ondansetron.

Ondansetron Noridem mag niet worden toegediend in dezelfde spuit of hetzelfde infuus als andere-geneesmiddelen.

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

Noridem Enterprises Limited  
Evagorou & Makariou  
Mitsi Building 3, Office 115  
Nicosia 1065  
Cyprus

#### **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 134154

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 januari 2026.

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