

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ondansetron Hikma 4 mg/2 ml, oplossing voor injectie

Ondansetron Hikma 8 mg/4 ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ondansetron Hikma 4 mg/2 ml, oplossing voor injectie:

Elke 2 ml ampul bevat 4 mg Ondansetron als hydrochloridedihydraat in oplossing in water voor intraveneuze toediening.

Ondansetron Hikma 8 mg/4 ml, oplossing voor injectie:

Elke 4 ml ampul bevat 8 mg Ondansetron als hydrochloridedihydraat in oplossing in water voor intraveneuze toediening.

Hulpstof(fen) met bekend effect

1 ml oplossing voor injectie bevat 3,6 mg natrium als natriumchloride en natriumcitraat (zie rubriek 4.4). Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6. 1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere en kleurloze oplossing met een pH-bereik van 3,3-4,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen:

Ondansetron is geïndiceerd voor de behandeling van misselijkheid en braken als gevolg van cytotoxische chemotherapie en radiotherapie en voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken (PONV; post-operative nausea and vomiting).

Pediatrische patiënten:

Ondansetron is geïndiceerd voor de behandeling van chemotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken (CINV; chemo-therapy induced nausea and vomiting) bij kinderen van 6 maanden of ouder en voor de preventie en behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen van 1 maand en ouder.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Chemotherapie en radiotherapie geïnduceerde misselijkheid en braken:

Volwassenen: Het emetogene effect van kankerbehandeling varieert afhankelijk van de gebruikte doses en combinaties van de toegepaste chemotherapie- en radiotherapieregimes. De wijze van

toediening en de dosering van Ondansetron dient flexibel te zijn binnen de range van 8–32 mg per dag en dient te worden gekozen zoals hieronder wordt weergegeven.

Emetogene chemotherapie en radiotherapie: Ondansetron kan rectaal, oraal (tabletten of stroop), intraveneus of intramusculair worden toegediend. Ondansetron Hikma is echter alleen goedgekeurd voor intraveneuze toediening.

Bij de meeste patiënten die emetogene chemotherapie of radiotherapie ondergaan dient Ondansetron 8 mg direct voorafgaand aan de behandeling te worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden), gevolgd door 8 mg oraal elke twaalf uur.

Ter bescherming tegen vertraagde of verlengde emesis na de eerste 24 uur dient orale of rectale toediening van Ondansetron te worden voortgezet tot 5 dagen na de behandeling.

Sterk-emetogene chemotherapie:

Bij patiënten die een sterk emetogene chemotherapie krijgen, bijvoorbeeld een hoge dosis cisplatine, kan Ondansetron oraal, rectaal, intraveneus of intramusculair worden toegediend. Ondansetron Hikma is echter alleen goedgekeurd voor intraveneuze toediening. De effectiviteit van Ondansetron is gelijk in de volgende doseringsschema's tijdens de eerste 24 uur chemotherapie:

- Een eenmalige dosis van 8 mg als langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) direct voorafgaand aan chemotherapie;
- Een dosis van 8 mg als langzame intraveneuze injectie (in niet minder dan 30 seconden) direct voor aanvang van de chemotherapie, gevolgd door twee intraveneuze doses van 8 mg vier uur na elkaar, of een continu infuus van 1 mg/uur van maximaal 24 uur;
- Een maximale eerste intraveneuze dosis van 16 mg verdund in 50-100 ml fysiologisch zout of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) toegediend als infuus in niet minder dan 15 minuten direct voor aanvang van de chemotherapie. De eerste dosis Ondansetron kan worden gevolgd door nog eens twee intraveneuze doses van 8 mg (in niet minder dan 30 seconden) vier uur na elkaar;
- Een eenmalige dosis groter dan 16 mg mag niet worden gegeven vanwege het risico op dosisafhankelijke toename van QT-verlenging (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1).

De keuze van het doseringsschema dient te worden bepaald door de ernst van de emetogene stimulus.

De effectiviteit van Ondansetron bij sterk emetogene chemotherapie kan worden verhoogd door direct voor aanvang van de chemotherapie een eenmalige intraveneuze dosis van 20 mg dexamethasonnatriumfosfaat toe te dienen.

Ter bescherming tegen vertraagde of verlengde emesis na de eerste 24 uur dient orale of rectale toediening van Ondansetron te worden voortgezet tot 5 dagen na de behandeling.

Pediatrische patiënten:

CINV bij kinderen (6 maanden en ouder) en adolescenten

De dosis voor CINV kan worden berekend gebaseerd op lichaamsoppervlak (BSA; body surface area) of gewicht – zie hieronder. In klinische onderzoeken met pediatrische patiënten werd Ondansetron gegeven via i.v.-infusie verdund in 25 tot 50 ml zoutoplossing of een ander compatibele infusievloeistof in een periode van niet minder dan 15 minuten.

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

Ondansetron moet worden verdund in 5% dextrose of 0.9% natriumchloride of andere verenigbare infusievloeistoffen (zie rubriek 6.6) en intraveneus geïnfuseerd gedurende ten minste 15 minuten.

Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische studies over het gebruik van Ondansetron bij het voorkomen van vertraagde of verlengde CINV. Er zijn geen gegevens van gecontroleerde klinische studies over het gebruik van Ondansetron bij radiotherapie-geïnduceerde misselijkheid en braken bij kinderen.

Dosering gebaseerd op BSA:

Ondansetron moet direct voor chemotherapie worden toegediend als een eenmalige intraveneuze dosis van 5 mg/m². De intraveneuze dosis mag niet hoger zijn dan 8 mg.

Orale dosering kan 12 uur later beginnen en kan tot maximaal 5 dagen worden voortgezet. (Tabel 1).

De totale dosis gedurende 24 uur (gegevens als onderverdeelde doses) mag de dosis voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

Tabel 1: Op BSA gebaseerde dosering voor 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 elke 12 uur
≥ 0,6 m ² tot 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg stroop of tablet na 12 uur	4 mg stroop of tablet elke 12 uur
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 8 mg stroop of tablet na 12 uur	8 mg stroop of tablet elke 12 uur

^a De intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

^b De totale dosis gedurende 24 uur (gegeven als onderverdeelde doses) mag de dosis voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

Dosering gebaseerd op lichaamsgewicht:

Op lichaamsgewicht gebaseerde dosering resulteert in een hogere totale dagelijkse dosis vergeleken met op BSA gebaseerde dosering (rubrieken 4.4 en 5.1).

Ondansetron Hikma moet direct voor chemotherapie worden toegediend als een eenmalige intraveneuze dosis van 0,15 mg/kg. De eenmalige intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen. Twee additionele intraveneuze doses mogen worden gegeven met een interval van 4 uur. Orale dosering kan 12 uur later beginnen en kan tot maximaal 5 dagen worden voortgezet (Tabel 2).

De totale dosis gedurende 24 uur (gegeven als onderverdeelde doses) mag de dosis voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

Tabel 2: Op lichaamsgewicht gebaseerde dosering voor 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 elke 4 uur	2 mg stroop elke 12 uur
> 10 kg	Maximaal 3 doses van 0,15 mg/kg elke 4 uur	4 mg stroop of tablet elke 12 uur

^a De intraveneuze dosis mag niet meer dan 8 mg bedragen.

^b De totale dosis gedurende 24 uur (gegeven als onderverdeelde doses) mag de dosis voor volwassenen van 32 mg niet overschrijden.

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 zoutoplossing of een andere verenigbare infusievloeistof (zie rubriek 6.6) en geïnfuseerd gedurende 15 minuten.

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis:

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis:

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

Patiënten met een langzaam sparteïne/debrisoquine metabolisme:

De eliminatiehalfwaardetijd van Ondansetron is niet gewijzigd bij patiënten met een langzame metabolisatie van sparteïne en debrisoquine. Bijgevolg zal bij deze patiënten, na herhaalde toediening, de concentratie van het geneesmiddel niet anders zijn dan bij die van de algemene populatie. Er is geen wijziging in de dagelijkse dosering of doseringsfrequentie vereist.

Postoperatieve misselijkheid en braken (PONV):

Volwassenen: Voor de preventie van PONV kan Ondansetron oraal, intraveneus of intramusculair worden toegediend. Ondansetron Hikma is echter alleen goedgekeurd voor intraveneuze toediening.

Ondansetron kan worden toegediend als een eenmalige dosis van 4 mg als langzame intraveneuze injectie tijdens de inductie van anesthesie.

Voor de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken wordt een eenmalige dosis van 4 mg via langzame intraveneuze injectie aanbevolen.

Pediatische patienten:

PONV bij kinderen ≥ 1 maand en adolescenten

Voor preventie van postoperatieve misselijkheid en braken bij pediatische patiënten die een operatie onder algehele anesthesie hebben ondergaan, kan een enkelvoudige dosis Ondansetron zowel vóór, tijdens of na inductie van de anesthesie via langzame intraveneuze injectie (ten minste 30 seconden) in een dosering van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg worden toegediend.

Voor de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken na de operatie bij pediatrische patiënten die een operatie onder algehele anesthesie hebben ondergaan, kan een eenmalige doses Ondansetron via langzame intraveneuze injectie (ten minste 30 seconden) in een dosering van 0,1 mg/kg tot een maximum van 4 mg worden toegediend.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Ondansetron bij de behandeling van postoperatieve misselijkheid en braken bij kinderen jonger dan twee jaar.

Ouderen:

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis:

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis:

Bij patiënten met matige of ernstige leverfunctiestoornis is de klaring van Ondansetron significant verminderd en de eliminatiehalfwaardetijd in serum significant verlengd. De totale dagelijkse dosering mag bij deze patiënten niet meer dan 8 mg bedragen; daarom wordt parenterale of orale toediening aanbevolen.

Patiënten met een langzaam sparteïne/debrisoquine metabolisme:

De eliminatiehalfwaardetijd van Ondansetron is niet gewijzigd bij patiënten met een langzame metabolisatie van sparteïne en debrisoquine. Bijgevolg zal bij deze patiënten, na herhaalde toediening, de concentratie van het geneesmiddel niet anders zijn dan bij die van de algemene populatie. Er is geen wijziging in de dagelijkse dosering of doseringsfrequentie vereist.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties zijn gerapporteerd bij patiënten die een overgevoeligheid vertoonden voor andere selectieve 5HT₃ receptor antagonist.

Ademhalingsproblemen moeten symptomatisch worden behandeld en artsen moeten hier bijzondere aandacht aan besteden als voorbode voor overgevoeligheidsreacties.

Ondansetron verlengt het QT interval op een dosisafhankelijke manier (zie rubriek 5.1). Bovendien zijn post-marketing gevallen van Torsade de Pointes gerapporteerd bij patiënten die ondansetron gebruiken. Vermijd ondansetron bij patiënten met aangeboren verlengd QT syndroom. Ondansetron moet voorzichtig worden toegediend aan patiënten die verlenging van QTc hebben of het kunnen ontwikkelen, waaronder patiënten met elektrolyt afwijkingen, congestief hartfalen, bradyaritmie of patiënten die andere geneesmiddelen innemen die leiden tot QT-verlenging of elektrolyt afwijkingen.

Hypokaliëmie en hypomagnesiëmie dient voorafgaand aan toediening van ondansetron te worden gecorrigeerd.

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

Aangezien bekend is dat Ondansetron de passagetijd van voedsel in de dikke darm verlengt, moeten patiënten met tekenen van subacute darmobstructie na toediening nauwlettend worden gevolgd.

Bij patiënten met adenotonsillaire chirurgie kan preventie van misselijkheid en braken met Ondansetron occulte bloeding maskeren. Deze patiënten dienen na de toediening van Ondansetron nauwlettend te worden gevolgd.

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

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten die ondansetron ontvangen in combinatie met hepatotoxische chemotherapeutica moeten uiterst nauwlettend worden gecontroleerd op een leverfunctiestoornis.

CINV

Wanneer de dosis wordt berekend in mg/kg en bij toediening van drie doses met intervallen van 4 uur, zal de totale dagelijkse dosis hoger zijn dan wanneer een eenmalige dosis van 5 mg/m² wordt gegeven gevolgd door een orale dosis. De relatieve werkzaamheid van deze twee doseringsschema's is niet onderzocht in klinische studies. Vergelijking van diverse studies geeft een vergelijkbare werkzaamheid voor beide schema's (rubriek 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen aanwijzing dat Ondansetron het metabolisme van gewoonlijk gelijktijdig toegediende geneesmiddelen induceert of remt. Specifiek onderzoek heeft aangetoond dat er geen interacties zijn wanneer Ondansetron wanneer het wordt toegediend met alcohol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morfine, lidocaïne, thiopental of propofol.

Ondansetron wordt gemetaboliseerd door een groot aantal leverenzymen van cytochroom P-450: CYP3A4, CYP2D6 en CYP1A2. Dankzij de grote hoeveelheid metabolische enzymen die in staat zijn Ondansetron af te breken wordt de enzymremming of de verminderde activiteit van één enzym (bijv. CYP2D6 genetische deficiëntie) normaal gesproken gecompenseerd door andere enzymen. Hierdoor zullen er weinig of geen veranderingen optreden in de globale klaring van Ondansetron of van de vereiste dosering.

Zorgvuldigheid dient te worden betracht wanneer Ondansetron gelijktijdig wordt toegediend met geneesmiddelen die de QT-interval verlengen en/of elektrolyten-afwijkingen veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Gebruik van ondansetron met QT-verlengende geneesmiddelen kan resulteren in extra QT-verlenging. Gelijktijdig gebruik van ondansetron met cardiotoxische geneesmiddelen (bijv. anthracyclines zoals doxorubicine, daunorubicine of trastuzumab), antibiotica (zoals erythromycine) of geneesmiddelen tegen schimmels (zoals ketoconazol), antiarrhythmica (zoals amiodaron) en bèta blokkers (bijvoorbeeld atenolol of timolol) kan het risico op aritmieën verhogen (zie rubriek 4.4).

Serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's en SNRI's): Er zijn post-marketing meldingen bekend over patiënten met serotoninesyndroom (inclusief een veranderde psychische toestand, autonome instabiliteit en neuromusculaire afwijkingen) na het gelijktijdig gebruik van Ondansetron en andere serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van SSRI's en SNRI's) (zie rubriek 4.4).

Apomorfine: Gebaseerd op rapporten 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) nam de orale klaring van Ondansetron toe en werd de bloedconcentratie van Ondansetron verlaagd.

Tramadol: Sommige 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 melk van zogende dieren. Het verdient daarom aanbeveling de borstvoeding stop te zetten als ondansetron wordt toegediend aan de moeder.

Vruchtbaarheid

Er is geen informatie over de effecten van Ondansetron op de vruchtbaarheid bij mensen.

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

Bij psychomotorisch onderzoek heeft Ondansetron geen effecten op de prestaties gehad en veroorzaakt geen sedatie. Er worden geen nadelige effecten op dergelijke activiteiten voorspeld uit de farmacologie van Ondansetron.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$). Zeer vaak, vaak en soms voorkomende bijwerkingen zijn over het algemeen verkregen uit gegevens van klinische studies. Met de incidentie bij placebo werd rekening gehouden. Zeldzame en zeer zeldzame bijwerkingen zijn over het algemeen verkregen uit post-marketing spontane gegevens.

De volgende frequenties worden geschat met de standaard aanbevolen doses ondansetron volgens indicatie en formulering. Het bijwerkingenprofiel bij kinderen en adolescenten was vergelijkbaar met dat van volwassenen.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: Onmiddellijke overgevoeligheidsreacties die soms ernstig zijn, waaronder anafylaxie.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Hoofdpijn

Soms: Epileptische aanvallen, bewegingsstoornissen (zoals extrapiramidale reacties zoals dystonie, oculogyrische crisis en dyskinesie)⁽¹⁾.

Zelden: Duizeligheid voornamelijk tijdens snelle i.v. toediening.

Oogaandoeningen

Zelden: Voorbijgaande visusstoornissen (bijv. wazig zien) voornamelijk tijdens snelle i.v. toediening.

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

Hartaandoeningen

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

Zelden: QTc verlenging (waaronder Torsade de Pointes)

Bloedvataandoeningen

Vaak: Gevoel van warmte of blozen

Soms: Hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Hik

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Constipatie

Lever- en galaandoeningen

Soms: Asymptomatische verhogingen bij leverfunctietesten⁽³⁾.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Lokale reactie op de i.v. injectieplaats

1. Waargenomen zonder definitief bewijs van aanhoudende klinische gevolgen
2. De meerderheid van de gemelde gevallen van blindheid waren binnen 20 minuten opgelost. De meeste patiënten hadden chemotherapeutische middelen ontvangen waaronder cisplatine. Sommige gevallen van voorbijgaande blindheid werden gerapporteerd als corticaal van oorsprong.
3. Deze gebeurtenissen werden vaak waargenomen bij patiënten die chemotherapie met cisplatine ontvingen.

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) in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Er is beperkte ervaring met een overdosering Ondansetron. In de meeste gevallen waren de symptomen dezelfde dan die reeds gemeld waren bij patiënten die de aanbevolen doses kregen (zie rubriek 4.8). Symptomen die gemeld zijn omvatten visusstoornissen, ernstige obstipatie, hypotensie en vasovagale episode met tijdelijke tweedegraads AV-blok.

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

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

Behandeling

In alle gevallen waarbij het vermoeden van een overdosis bestaat, dient verenigbaresymptomatische en ondersteunende therapie te worden gegeven, omdat er geen specifiek antidotum tegen Ondansetron bestaat.

Verdere behandeling moet klinisch worden geïndiceerd of volgens aanbeveling van het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum, indien beschikbaar.

Het gebruik van ipecacuanha (braakwortel) voor de behandeling van overdosering met ondansetron wordt niet aanbevolen omdat patiënten waarschijnlijk niet reageren vanwege de anti-emetische werking van ondansetron zelf.

Pediatrische populatie

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-emetica en middelen tegen misselijkheid, Serotonine (5-HT₃) antagonisten.

ATC-code: A04A A01.

Werkingsmechanisme

Ondansetron is een sterk werkzame, zeer selectieve 5-HT₃ receptor-antagonist. Het werkingsmechanisme bij het tegengaan van misselijkheid en braken is niet precies bekend. Chemotherapeutische middelen en radiotherapie kunnen leiden tot het vrijkomen van 5-HT in de dunne darm, hetgeen een braakreflex veroorzaakt door activering van afferente zenuwvezels van de N. vagus via 5-HT₃-receptoren. Ondansetron blokkeert het ontstaan van deze reflex. Activatie van afferente zenuwvezels van de N. vagus kan ook het vrijkomen van 5-HT veroorzaken in de area postrema die zich bevindt in het onderste deel van de vierde ventrikel. Dit kan eveneens braken veroorzaken via een centraal mechanisme. De werking van Ondansetron bij het tegengaan van misselijkheid en braken veroorzaakt door cytotoxische chemotherapie en radiotherapie is

waarschijnlijk het gevolg van antagonisme van 5-HT₃-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.

Ondansetron heeft geen invloed op de prolactineconcentraties in het plasma.

De rol van Ondansetron bij opiaat-geïnduceerde emesis is nog niet vastgesteld.

QT-verlenging

Het effect van ondansetron op het QTc interval werd geëvalueerd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo en actieve stof (moxifloxacin) gecontroleerd, cross-over studie in 58 gezonde volwassen mannen en vrouwen. De ondansetron doses waren 8 mg en 32 mg intraveneuze infusies gedurende 15 minuten. Bij de hoogst geteste dosis van 32 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% BI) verschil in QTcF ten opzichte van placebo na correctie ten opzichte van de uitgangswaarde 19,6 (21,5) msec. Bij de laagst geteste dosis van 8 mg was het maximale gemiddelde (bovengrens van 90% BI) verschil in QTcF ten opzichte van placebo ten opzichte van de uitgangswaarde 5,8 (7,8) msec. In deze studie werden er geen hogere waarden gemeten voor QTcF dan 480 msec en geen verlenging van de QTcF was groter dan 60 msec. Geen significante veranderingen werden waargenomen in de gemeten electrocardiografische PR- of QRS-intervallen.

Pediatrische patienten

CINV

De werkzaamheid van ondansetron in de controle van braken en misselijkheid veroorzaakt door chemotherapie bij kanker werd onderzocht in een dubbelblind gerandomiseerd onderzoek (S3AB3006) in 415 patiënten in de leeftijd van 1 jaar tot 18 jaar. Op de dagen van chemotherapie kregen de patiënten ofwel ondansetron 5 mg/m² intraveneus en ondansetron 4 mg oraal na 8-12 uur of ondansetron 0,45 mg/kg intraveneus en placebo oraal na 8-12 uur. Na chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron stroop tweemaal daags gedurende 3 dagen. Volledige controle over het braken op de slechtste dag van de chemotherapie was 49% (5 mg/m² intraveneus en ondansetron 4 mg oraal) en 41% (0,45 mg/kg intraveneus en placebo oraal). Na de chemotherapie kregen beide groepen 4 mg ondansetron stroop tweemaal daags gedurende 3 dagen. Er was geen verschil in de algehele incidentie of de aard van de bijwerkingen tussen de twee behandelingsgroepen.

Een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek (S3AB4003) in 438 patiënten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar vertoonde algehele controle van braken op de slechtste dag van de chemotherapie bij:

- 73% van de patiënten wanneer ondansetron intraveneus was toegediend met een dosis van 5 mg/m² intraveneus met 2-4 mg dexamethason oraal.
- 71% van de patiënten wanneer ondansetron was toegediend als stroop met een dosis van 8 mg samen met 2-4 mg dexamethason oraal op de dagen van chemotherapie.

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

De werkzaamheid van ondansetron bij 75 kinderen van 6 tot 48 maanden oud werd onderzocht in een open-label, niet-vergelijkend, eenarmige studie (S3A40320). Alle kinderen ontvingen drie doses van 0,15 mg/kg intraveneus ondansetron, toegediend 30 minuten voorafgaand aan chemotherapie en vervolgens vier en acht uur na de eerste dosis. Volledige controle van braken werd bereikt bij 56% van de patiënten.

Een andere open-label, niet-vergelijkend, eenarmige studie (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 <12 jaar en 8 mg voor kinderen ≥ 12 jaar (totaal aantal kinderen n = 28). Volledige controle van braken werd bereikt bij 42% van de patiënten.

PONV

De werkzaamheid van een enkele dosis ondansetron in de preventie van postoperatieve misselijkheid en braken werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie bij 670 kinderen in de leeftijd van 1 tot 24 maanden (post-conceptuele leeftijd ≥ 44 weken, gewicht ≥ 3 kg). Ingesloten proefpersonen waren ingepland om electieve chirurgie onder algehele narcose te ondergaan en hadden een ASA-status ≤ III. Een enkele dosis ondansetron 0,1 mg/kg werd binnen vijf minuten toegediend na inductie van de anesthesie. Het deel van de proefpersonen die tijdens de 24-uurs beoordelingsperiode (ITT) ten minste één emetische episode had meegemaakt, was groter voor patiënten die placebo kregen dan voor patiënten die ondansetron kregen (28% versus 11%, p <0,0001).

Vier dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies zijn uitgevoerd in 1.469 mannelijke en vrouwelijke patiënten (2 tot 12 jaar) die algehele anesthesie ondergingen. De patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel een enkele intraveneuze dosis ondansetron (0,1 mg/kg voor pediatrische patiënten met een gewicht van 40 kg of minder, 4 mg voor pediatrische patiënten die meer wegen dan 40 kg; aantal patiënten = 735) of placebo (aantal patiënten = 734). Het onderzoeksgeneesmiddel werd toegediend over gedurende tenminste 30 seconden, onmiddellijk voor of na inductie van anesthesie. Ondansetron was significant effectiever dan placebo in het voorkomen van misselijkheid en braken. De resultaten van deze studies zijn samengevat in Tabel 3.

Tabel 3 Voorkomen en behandeling van PONV in pediatrische patiënten – Behandelingsrespons 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 emesis	60	47	0,004

CR = geen emetische episodes, steun of terugtrekking

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na orale toediening wordt Ondansetron passief en volledig geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal en ondergaat first-pass metabolisme. Pieksplasmaconcentraties van ongeveer 30 ng/ml worden ongeveer 1,5 uur na een dosering van 8 mg bereikt. Bij doses boven de 8 mg is de toename in biologische beschikbaarheid van Ondansetron met de dosis meer dan evenredig; dat kan wijzen op enige afname in het first-pass metabolisme bij hogere orale doses. Gemiddelde biologische beschikbaarheid in gezonde mannelijke proefpersonen na orale toediening van één 8 mg tablet, is ongeveer 55 tot 60%. Na orale toediening wordt de biologische beschikbaarheid iets verhoogd in de aanwezigheid van voedsel, maar antacida hebben geen invloed. Onderzoeken bij gezonde oudere vrijwilligers hebben een lichte maar klinisch niet-significante leeftijdsafhankelijke stijgingen aangetoond in zowel orale biologische beschikbaarheid (65%) als halfwaardetijd (5 uur) van Ondansetron.

De biologische beschikbaarheid van Ondansetron na orale, intramusculaire en intraveneuze dosering is gelijk, met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 3 uur en een steady-state distributievolume van

ongeveer 140 liter. Gelijke biologische beschikbaarheid wordt bereikt na intramusculaire en intraveneuze toediening van Ondansetron.

Een intraveneuze infusie van 4 mg Ondansetron toegediend gedurende 5 minuten leidt tot piekplasmaconcentraties van ongeveer 65 ng/ml. Na intramusculaire toediening van Ondansetron worden piekplasmaconcentraties van ongeveer 25 ng/ml bereikt binnen 10 minuten na injectie.

Na toediening van een zetpil Ondansetron worden de plasmaconcentraties van Ondansetron detecteerbaar tussen 15 en 60 minuten na toediening. Concentraties stijgen op een in essentie lineaire wijze, totdat piekconcentraties van 20-30 ng/ml worden bereikt, doorgaans 6 uur na dosering. Daarna dalen de plasmaconcentraties, maar in een lagere snelheid dan waargenomen na orale toediening als gevolg van de voortgezette absorptie van Ondansetron. De absolute biologische beschikbaarheid van Ondansetron uit de zetpil is ongeveer 60% en wordt niet door het geslacht beïnvloed. De halfwaardetijd van de eliminatiefase na toediening van de zetpil wordt bepaald door de absorptiesnelheid van Ondansetron en niet door systemische klaring en is ongeveer 6 uur. Vrouwen vertonen een kleine, niet-significante toename van de halfwaardetijd in vergelijking met mannen.

Ondansetron vertoont geen sterke binding aan plasma-eiwitten (70-76%). Ondansetron wordt uit de systemische circulatie voornamelijk geklaard in de lever via meerdere enzymatische routes. Minder dan 5% van de geabsorbeerde dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De afwezigheid van het enzym CYP2D6 (debrisoquine polymorfisme) heeft geen effect op de farmacokinetiek van Ondansetron. De farmacokinetische eigenschappen van Ondansetron zijn onveranderd bij herhaalde dosering.

Speciale patiëntenpopulatie

Geslacht

Geslachtsverschillen werden aangetoond in de biologische beschikbaarheid 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.

Kinderen en adolescenten (leeftijd van 1 maand tot 17 jaar)

Bij kinderen van 1 tot 4 maanden oud (n = 19) die een operatie ondergaan, was de klaring (genormaliseerd naar lichaamsgewicht) ongeveer 30% langzamer dan bij patiënten van 5 tot 24 maanden oud (n = 22), maar vergelijkbaar met patiënten in de leeftijd van 3 tot 12 jaar. De halfwaardetijd in de patiëntenpopulatie van 1-4 maanden oud was gemiddeld 6,7 uur in vergelijking met 2,9 uur in patiënten in de leeftijdsklasse van 5 tot 24 maanden en 3 tot 12 jaar. De verschillen in farmacokinetische parameters in de 1 tot 4 maanden oude patiëntenpopulatie kan deels worden verklaard door het hogere percentage van het totale lichaamswater bij neonaten en kinderen en een groter verdelingsvolume voor water oplosbare geneesmiddelen zoals ondansetron.

Bij pediatrische patiënten van 3 tot 12 jaar die electieve chirurgie onder algehele anesthesie ondergingen, waren de absolute waarden voor zowel de klaring als distributievolume van ondansetron verminderd in vergelijking met de waarden van volwassen patiënten. Beide parameters namen op lineaire wijze toe met het gewicht en bij 12 jarigen, werden de waarden van jong volwassenen benaderd. Wanneer klaring en verdelingsvolume waarden werden genormaliseerd naar lichaamsgewicht, waren de waarden van deze parameters vergelijkbaar voor de verschillende leeftijdsgroepen. Het gebruik van op gewicht gebaseerde dosering compenseert voor leeftijd gerelateerde veranderingen en is effectief in het normaliseren van systemische blootstelling in pediatrische patiënten.

Populatie farmacokinetiek analyse werd uitgevoerd op 428 patiënten (patiënten met kanker, chirurgische patiënten en gezonde vrijwilligers) in de leeftijd van 1 maand tot 44 jaar na intraveneuze toediening van ondansetron. Op basis van deze analyse, bleek systemische blootstelling (AUC) van ondansetron na orale of IV toediening bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met die van volwassenen, met uitzondering van zuigelingen van 1-4 maanden. Volume was gerelateerd aan de

leeftijd en was lager in volwassenen dan in zuigelingen en kinderen. Klaring was gerelateerd aan gewicht, maar niet aan leeftijd met uitzondering van zuigelingen van 1 tot 4 maanden. Het is moeilijk om te concluderen of er sprake was van een extra afname van de klaring gerelateerd aan leeftijd in baby's van 1 tot 4 maanden of gewoon inherente variabiliteit te wijten aan het lage aantal bestudeerde patiënten in deze leeftijdsgroep. Aangezien patiënten jonger dan 6 maanden oud slechts een enkele dosis bij PONV ontvangt is een verminderde klaring waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis (creatinineklaring 15-60 ml/min) verminderde zowel de systemische klaring als het distributievolume na IV toediening van Ondansetron, wat resulteerde in een lichte, maar klinisch niet-significante, verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd (5,4 uur). Uit een onderzoek onder patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis die regelmatige hemodialyse nodig hadden (bestudeerd tussen de dialyses in) bleek dat de farmacokinetiek van Ondansetron na intraveneuze toediening in essentie onveranderd was.

Ouderen

Vroege Fase I studies in gezonde oudere vrijwilligers toonde een lichte leeftijdsgebonden vermindering van de ruimte, en een toename van de halfwaardetijd van ondansetron. Echter, brede interindividuele variabiliteit tot aanzienlijke overlap in de farmacokinetische parameters tussen jongeren (<65 jaar) en oudere proefpersonen (≥65 jaar) en er waren geen verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen jonge en oudere kankerpatiënten deelnamen in CINV klinische proeven om een verschillende doseringsschema aanbeveling voor de ouderen te steunen.

Gebaseerd op meer recente concentraties ondansetron plasma en blootstelling-reactie-model, een groter effect op QTcF wordt voorspeld bij patiënten ouder dan 75 jaar in vergelijking met jonge volwassenen. Specifieke dosering informatie wordt verstrekt voor patiënten ouder dan 65 jaar en meer dan 75 jaar voor i.v.-dosering (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Na orale, intraveneuze of intramusculaire toediening bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is de systemische klaring van ondansetron duidelijk verminderd met verlengde eliminatie halfwaardetijden (15-32 uur) en een orale biologische beschikbaarheid van bijna 100% als gevolg van verlaagd pre-systemisch metabolisme. De farmacokinetiek van ondansetron na toediening als een zetpil zijn niet geëvalueerd bij patiënten met een verminderde leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen aanvullende gegevens die relevant zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

- Natriumchloride
- Monohydraat citroenzuur
- Trinatriumcitraatdihydraat
- Water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ondansetron Hikma mag niet worden toegediend in dezelfde injectiespuit of via het hetzelfde infuus gebruikt voor andere geneesmiddelen. Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Verdunde oplossingen zijn chemisch stabiel gedurende 24 uur indien bewaard tussen 2-8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

De ampullen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondansetron Hikma 4 mg/2 ml, oplossing voor injectie:

Type I kleurloze glazen ampullen met OPC (One Point Cut), capaciteit 2 ml.

- Verpakkingsgrootte: 5 ampullen.

Ondansetron Hikma 8 mg/4 ml, oplossing voor injectie:

Type I kleurloze glazen ampullen met OPC (One Point Cut), capaciteit 5 ml.

Verpakkingsgrootte: 5 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De oplossing moet vóór gebruik visueel worden geïnspecteerd. Uitsluitend heldere oplossing die praktisch vrij is van deeltjes moeten worden gebruikt.

Ondansetron oplossing voor injectie mag niet in de autoclaaf worden gesteriliseerd.

Verenigbaarheid met intraveneuze vloeistoffen:

Ondansetron Hikma 4 mg/2 ml en 8 mg/4 ml oplossing voor injectie mogen uitsluitend worden gemengd met aanbevolen infusievloeistoffen:

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

In overeenstemming met goede farmaceutische praktijken moeten verdunningen van Ondansetron Hikma injectie in intraveneuze vloeistoffen klaargemaakt worden op het moment van infusie of worden bewaard bij 2 tot 8 °C gedurende niet meer dan 24 uur vóór de start van de toediening.

Verenigbaarheid met andere geneesmiddelen:

Ondansetron kan met 1 mg/uur worden toegediend via intraveneuze infusie, bijv. uit een infuuszak of injectiepomp. De volgende geneesmiddelen mogen worden toegediend via het T-stuk van een infuussysteem in concentraties Ondansetron van 16 tot 160 microgram/ml (bijv. respectievelijk 8 mg/500 ml en 8 mg/50 ml):

Cisplatine:

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

Carboplatine:

Concentraties variërend van 0,18 mg/ml tot 9,9 mg/ml (bijv. 90 mg in 500 ml tot 990 mg in 100 ml), toegediend gedurende 10 minuten tot één uur.

5-Fluorouracil:

Concentraties tot een maximum van 0,8 mg/ml (bijv. 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 een neerslag van Ondansetron veroorzaken. Het 5-fluorouracil infuus mag een maximum van 0,045% (g/v) magnesiumchloride bevatten, naast andere verenigbare hulpstoffen.

Etoposide:

Concentraties variërend van 0,14 mg/ml tot 0,25 mg/ml (bijv. 72 mg in 500 ml tot 250 mg in 1 liter) toegediend gedurende 30 minuten tot één uur.

Ceftazidime:

Doses variërend van 250 mg tot 2000 mg, opgelost in water voor injecties zoals aanbevolen door de fabrikant (bijv. 2,5 ml voor 250 mg en 10 ml voor 2 g ceftazidime) en toegediend als een intraveneuze bolusinjectie in circa 5 minuten.

Cyclofosfamide:

Doses variërend van 100 mg tot 1g, opgelost in water voor injecties, 5 ml per 100 mg cyclofosfamide, zoals aanbevolen door de fabrikant en toegediend als een intraveneuze bolusinjectie gedurende circa 5 minuten.

Doxorubicine:

Doses variërend van 10-100 mg opgelost in water voor injecties, 5 ml per 10 mg doxorubicine, zoals aanbevolen door de fabrikant en toegediend als een intraveneuze bolusinjectie gedurende circa 5 minuten.

Dexamethason:

Dexamethason natriumfosfaat 20 mg kan worden toegediend als een langzame intraveneuze injectie gedurende 2-5 minuten via het Y-bijspuitpunt van een infusieset, zodat 8 of 16 mg Ondansetron verdund in 50-100 ml van een compatibele infusievloeistof wordt gegeven gedurende ongeveer 15 minuten. Verenigbaarheid van dexamethason natriumfosfaat en Ondansetron is aangetoond en ondersteunt toediening van deze geneesmiddelen via dezelfde toedieningsset bij concentraties in de infusielijn van 32 microgram/ml - 2,5 mg/ml voor dexamethason natriumfosfaat en 8 microgram/ml - 1mg/ml voor Ondansetron.

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

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL), S.A.

Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença

2705-906 Terrugem SNT

Portugal

Tel.: ++351-21 960 84 10

Fax:++351-21 961 51 02

e-mail: portugalgeral@hikma.com

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

Ondansetron Hikma, 4 mg/2 ml oplossing voor injectie 2 mg/ml is ingeschreven in het register onder nummer RVG 33570

Ondansetron Hikma, 8 mg/4 ml oplossing voor injectie 2 mg/ml is ingeschreven in het register onder nummer RVG 33571

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 Sep 2006

Datum van hernieuwing van de vergunning: 13 Maart 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.6: 20 december 2019