

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron Aurobindo 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 2 mg Ondansetron (als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat).

Jede Ampulle mit 2 ml enthält 4 mg Ondansetron (als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat).

Jede Ampulle mit 4 ml enthält 8 mg Ondansetron (als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 3,56 mg Natrium als Natriumcitrat (Ph.Eur.) und Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

Ondansetron wird angewendet zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytotoxischer Chemotherapie oder Strahlentherapie.

Ondansetron wird angewendet zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV).

Kinder und Jugendliche:

Ondansetron wird angewendet zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie bei Kindern im Alter von ≥ 6 Monaten und zur Prävention und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Neugeborenen im Alter von ≥ 1 Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Chemo- und Strahlentherapie induzierte(s) Übelkeit und Erbrechen:

Erwachsene: Das emetogene Potential der Tumorbehandlung ist abhängig von der Dosis und der Kombination der angewendeten Chemo- und Strahlentherapieschemata. Die Art der Anwendung und die Dosis von Ondansetron sollten im Bereich von 8-32 mg/Tag flexibel sein und wie im Folgenden aufgeführt gewählt werden.

Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie: Den meisten Patienten, die eine emetogene Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten, sollten 8 mg Ondansetron als langsame intravenöse Infusion (in nicht weniger als 30 Sekunden) oder als intramuskuläre Injektion oder über andere Verabreichungswege über 15 Minuten direkt vor der Chemo- oder Strahlentherapie verabreicht werden. Dieses Arzneimittel ist jedoch ausschließlich für die Injektion oder Infusion vorgesehen.

Zur Prävention von verzögertem oder prolongiertem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die orale Behandlung mit Ondansetron für bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgeführt werden.

Hoch emetogene Chemotherapie: Bei Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie, z. B. hoch dosiertes Cisplatin, erhalten, kann Ondansetron intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

In den ersten 24 Stunden einer Chemotherapie hat sich Ondansetron bei den folgenden Dosierungen als gleichermaßen wirksam erwiesen:

- Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums wird eine Einzeldosis von 8 mg Ondansetron langsam intravenös (in nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskulär über 15 Minuten injiziert.
- Unmittelbar vor der Chemotherapie werden 8 mg Ondansetron langsam intravenös (in nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskulär injiziert bzw. über 15 Minuten infundiert. Hieran schließen sich zwei weitere intravenöse oder intramuskuläre Dosen von 8 mg Ondansetron im Abstand von maximal vier Stunden an oder eine kontinuierliche intravenöse Infusion von 1 mg/Stunde bis zu einer Dauer von 24 Stunden.
- Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums werden mehr als 8 mg bis maximal 16 mg Ondansetron, verdünnt in 50-100 ml isotonischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (*siehe Abschnitt 6.6*) über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert.

Aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (*siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1*).

Die Wahl des Dosierungsschemas ist abhängig vom Schweregrad des emetogenen Effekts der Chemotherapie.

Die Wirksamkeit von Ondansetron kann durch die zusätzliche, vor der Chemotherapie durchgeführte einmalige intravenöse Gabe von 20 mg Dexamethason-Natriumphosphat verstärkt werden.

Zur Prävention von verzögertem oder prolongiertem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die orale Behandlung mit Ondansetron für bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgeführt werden.

Kinder und Jugendliche

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen bei Kindern im Alter von ≥ 6 Monaten und bei Jugendlichen:

Zur Behandlung von durch Zytostatika verursachter Übelkeit und Erbrechen kann die Dosis anhand der Körperoberfläche (KOF) oder des Körpergewichts (KG) berechnet werden – siehe unten. In pädiatrischen klinischen Studien wurde Ondansetron durch intravenöse Infusion verabreicht, in 25 bis 50 ml Kochsalzlösung oder anderen kompatiblen Infusionsflüssigkeiten verdünnt und in nicht weniger als 15 Minuten infundiert. Dosierung nach dem KG resultiert in höheren Gesamt-Tagesdosen im Vergleich zur KOF-basierten Dosierung – siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Ondansetron-Hydrochlorid ist mit 5 %-iger Glucose-Injektionslösung oder 0,9 %-iger NaCl-Injektionslösung oder einer sonstigen kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) zu verdünnen und über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten i.v. zu verabreichen.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron Aurobindo in der Prävention von Chemotherapie-induzierter verzögerter oder anhaltender Übelkeit und Erbrechen vor. Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron bei Radiotherapie-induzierter verzögerter oder anhaltender Übelkeit und Erbrechen bei Kindern vor.

Dosierung nach KOF:

Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als einzelne intravenöse Dosis von 5 mg/m^2 zu verabreichen. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Nach 12 Stunden kann die orale Gabe eingeleitet und bis zu 5 Tage fortgesetzt werden. Siehe Tabelle 1 unten.

Die Gesamt-Tagesdosis (als getrennte Dosen verabreicht) darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 1: KOF-basierte Dosierung unter Chemotherapie – Kinder im Alter von ≥ 6 Monaten und Jugendliche

<u>KOF</u>	<u>Tag 1^{a,b}</u>	<u>Tage 2-6^b</u>
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 i.v. und 2 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 i.v. und 4 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden
$> 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 i.v. und 8 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	8 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Gesamt-Tagesdosis (verabreicht in getrennten Dosen) darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Dosierung nach Körpergewicht:

Dosierung nach dem KG resultiert in höheren Gesamt-Tagesdosen im Vergleich zur KOF-basierten Dosierung – siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als einzelne i.v.-Dosis von $0,15 \text{ mg/kg KG}$ zu verabreichen. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

In Abständen von 4 Stunden können zwei weitere intravenöse Dosen verabreicht werden. Nach 12 Stunden kann die orale Gabe eingeleitet und bis zu 5 Tage fortgesetzt werden. Siehe Tabelle 2 unten.

Die Gesamt-Tagesdosis (als Einzeldosen gegeben) darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 2: Gewichts-basierte Dosierung unter Chemotherapie – Kinder im Alter von ≥ 6 Monaten und Jugendliche

Körpergewicht	Tag 1 ^{a,b}	Tage 2-6 ^b
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg KG in 4-stündigen Abständen	2 mg Sirup alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg KG in 4-stündigen Abständen	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Gesamt-Tagesdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten:

Bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren kann das normale Dosisschema für Erwachsene angewendet werden. Alle intravenösen Dosen sollten in 50 bis 100 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und über mindestens 15 Minuten infundiert werden.

Bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sollte die initiale intravenöse Ondansetron-Dosis 8 mg nicht überschreiten. Alle intravenösen Dosen sollten in 50 bis 100 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und über 15 Minuten infundiert werden. Nach der initialen Dosis können im jeweiligen Abstand von mindestens 4 Stunden zwei weitere Dosen zu je 8 mg, über 15 Minuten infundiert werden (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe auch „Spezielle Patientengruppen“.

Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV):

Erwachsene: Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen kann Ondansetron oral gegeben oder intravenös oder intramuskulär injiziert werden.

Eine Einzeldosis von 4 mg Ondansetron kann bei Einleitung der Narkose intramuskulär oder als langsame intravenöse Injektion verabreicht werden.

Für die Behandlung von etablierter PONV wird empfohlen eine Einzeldosis von 4 mg intramuskulär oder als langsame intravenöse Injektion zu geben.

Kinder und Jugendliche

Postoperative Übelkeit und Erbrechen bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat und Jugendlichen.

Zur Vorbeugung gegen Übelkeit und Erbrechen nach Operationen unter Allgemeinanästhesie bei pädiatrischen Patienten kann eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg KG bis zu maximal 4 mg entweder vor, während oder nach Einleitung der Narkose langsam intravenös injiziert (nicht weniger als 30 Sekunden) werden.

Zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen von pädiatrischen Patienten unter Allgemeinanästhesie kann eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg KG bis zu maximal 4 mg langsam intravenös injiziert (nicht weniger als 30 Sekunden) werden.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ondansetron Injektion zur Behandlung des postoperativen Erbrechens bei Kindern unter 2 Jahren vor.

Ältere Patienten: Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron zur Vorbeugung und Behandlung von PONV bei älteren Patienten. Ondansetron wird jedoch von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen. Siehe auch „Spezielle Patientengruppen“.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Eine Anpassung der Dosis, des Dosierungsintervalls oder der Art der Anwendung ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Die Clearance von Ondansetron ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion signifikant herabgesetzt und die Halbwertszeit im Serum signifikant verlängert. Bei diesen Patienten darf die Gesamt-Tagesdosis 8 mg nicht überschreiten.

Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Stoffwechsel: Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Metabolismus nicht verändert. Mithin sind nach wiederholter Gabe bei diesen Patienten keine anderen Arzneimittelspiegel als bei der Allgemeinbevölkerung zu erwarten. Eine Anpassung der Tagesdosis oder der Dosierungshäufigkeit ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Intravenöse oder intramuskuläre Anwendung

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ondansetron oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anwendung zusammen mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die gegenüber anderen 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Überempfindlichkeit gezeigt haben.

Respiratorische Ereignisse sind symptomatisch zu behandeln und Mediziner sollten ihnen als Vorläufern von Überempfindlichkeitsreaktionen besondere Aufmerksamkeit schenken.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall (siehe Abschnitt 5.1). Außerdem wurde bei Patienten, die Ondansetron erhielten, in Anwendungsbeobachtungen über Fälle von Torsade de Pointes berichtet. Bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von Ondansetron vermieden werden. Bei Patienten, die eine verlängerte QTc-Zeit aufweisen oder bei denen sich eine verlängerte QTc-Zeit entwickeln kann, sollte Ondansetron mit Vorsicht angewendet werden. Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit Elektrolytstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytstörungen hervorrufen.

Bei Patienten, die mit Ondansetron behandelt wurden, wurden Fälle von myokardialer Ischämie berichtet. Bei einigen Patienten, insbesondere im Rahmen einer intravenösen Gabe, traten die Symptome unmittelbar nach der Verabreichung von Ondansetron auf. Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome einer myokardialen Ischämie aufmerksam gemacht werden.

Eine Hypokaliämie und eine Hypomagnesiämie sollten vor Verabreichung von Ondansetron korrigiert werden.

In Anwendungsbeobachtungen wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI] und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern [SNRI]) über das Auftreten eines Serotonin-Syndroms (einschließlich veränderter Geisteszustand, autonome Instabilität und neuromuskuläre Anomalitäten) berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch gerechtfertigt ist, wird eine entsprechende Beobachtung des Patienten empfohlen.

Da Ondansetron bekanntermaßen die Darmpassage verlängert, müssen Patienten mit Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion nach der Anwendung überwacht werden.

Bei Patienten mit adonotonsillären chirurgischen Eingriffen kann die Prävention von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron okkulte Blutungen maskieren. Daher sollten betroffene Patienten nach Gabe von Ondansetron sorgfältig überwacht werden.

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mmol (oder 57,0 mg) Natrium pro maximaler Tagesdosis von 32 mg. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche unter Behandlung mit Ondansetron und hepatotoxischen Chemotherapeutika müssen engmaschig auf Beeinträchtigungen der Leberfunktion überwacht werden.

Durch Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen:

Wird die Dosis auf der Grundlage mg/kg KG berechnet und werden drei Dosen in 4-stündigen Abständen verabreicht, dann wird die Gesamt-Tagesdosis höher liegen, als wenn die Gabe in einer Einzeldosis von 5 mg/m² besteht, gefolgt von einer oralen Dosis. Es wurden keine klinischen Studien zu einem Vergleich der Wirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Behandlungspläne durchgeführt. Ein studienübergreifender Vergleich verweist auf ähnliche Wirksamkeit der beiden Behandlungen – siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Ondansetron auf andere Arzneimittel

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Ondansetron die Metabolisierung von anderen Arzneimitteln, mit denen es üblicherweise gleichzeitig verabreicht wird, induziert oder hemmt. In spezifischen Studien ergaben sich keine Wechselwirkungen zwischen Ondansetron und Alkohol, Temazepam, Furosemid, Tramadol, Morphin, Lidocain, Propofol, Alfentanil oder Thiopental.

Tramadol

Daten aus klein angelegten Studien verweisen darauf, dass Ondansetron den analgetischen Effekt von Tramadol herabsetzen kann.

Cytochrom-P450 inhibierende Wirkstoffe: Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme – CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2 – metabolisiert. Durch die Vielfalt der Cytochrom-P450-Isoenzyme, die Ondansetron verstoffwechseln können, kann eine Hemmung oder reduzierte Aktivität eines der Isoenzyme (z. B. bei einem genetisch bedingten CYP2D6-Mangel) normalerweise von anderen Isoenzymen ausgeglichen werden. Daher sollte es zu keiner signifikanten Veränderung der Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs kommen.

Induktoren von CYP3A4: Bei Patienten, die mit starken CYP3A4-Induktoren behandelt wurden (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin), war die orale Ondansetron-Clearance erhöht und die Ondansetron-Konzentration im Blut vermindert.

Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls und/oder Elektrolytstörungen hervorrufen, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Apomorphin: Bei gleichzeitiger Gabe von Apomorphin und Ondansetron wurde über ausgeprägte Hypotonie und Bewusstlosigkeit berichtet, daher ist die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron und Apomorphin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

QT-Intervall verlängernde Wirkstoffe (z. B. Anthracycline)

Die Anwendung von Ondansetron mit Wirkstoffen, die das QT-Intervall verlängern, kann in einer zusätzlichen Verlängerung dieses Intervalls resultieren. Das Arrhythmie-Risiko kann durch die gleichzeitige Gabe von Ondansetron und kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthracycline wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzumab), Antibiotika (wie Erythromycin) oder Antimykotika (wie Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablockern (wie Atenolol oder Timolol) heraufgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRIs und SNRIs): In Anwendungsbeobachtungen wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRI und SNRI) das Auftreten eines Serotonin-Syndroms (einschließlich veränderter Geisteszustand, autonome Instabilität und neuromuskuläre Anomalitäten) berichtet. (Siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit Ondansetron ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, dass Ondansetron den sich entwickelnden Fötus schädigen kann. Es wird empfohlen, dass sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Ondansetron und zwei Tage nach Beendigung der Behandlung mit Ondansetron eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (eine Methode, die zu Schwangerschaftsraten von weniger als 1 % führt).

Schwangerschaft

Ausgehend von der Erfahrung beim Menschen aus epidemiologischen Studien wird vermutet, dass Ondansetron orofaziale Fehlbildungen verursacht, wenn es im ersten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht wird.

In einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren war die Anwendung von Ondansetron im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten verbunden (3 zusätzliche Fälle pro 10 000 behandelte Frauen; adjustiertes relatives Risiko, 1,24, (95 % CI 1,03-1,48)).

Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Herzfehlbildungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse.

Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Post-Marketing-Berichte beschreiben Fälle von angeborenen Fehlbildungen bei der Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft; die Berichte reichen jedoch nicht aus, um einen kausalen Zusammenhang herzustellen.

Ondansetron sollte nicht während des ersten Trimenons der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron in die Muttermilch von säugenden Tieren übergeht. Daher wird empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, ihre Säuglinge nicht stillen.

Fertilität

Es gibt keine Informationen über die Auswirkung von Ondansetron auf die menschliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ondansetron Aurobindo hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ondansetron zeigte in psychomotorischen Untersuchungen keine leistungsbeeinträchtigende oder sedierende Wirkung. Von den pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs Ondansetron kann eine nachteilige Wirkung auf diese Fähigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden unten anhand der Systemorganklasse und Häufigkeit angeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Das Auftreten unter Placebo wurde berücksichtigt. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen wurden allgemein aus Spontanberichten von Anwendungsbeobachtungen ermittelt.

Die folgenden Häufigkeitsangaben sind Schätzwerte für die nach Indikation und Formulierung empfohlenen Ondansetron-Standarddosen.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Sofortige Übersensibilisierungsreaktion, manchmal schwer, einschließlich Anaphylaxie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidale Reaktionen wie dystonische Reaktion, Blickkrampf und Dyskinesie)⁽¹⁾.

Selten: Schwindelgefühl, vorwiegend während der schnellen i.v.-Gabe.

Psychiatrische Erkrankungen

Sehr selten: Depression.

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) während der schnellen intravenösen Injektion.

Sehr selten: Vorübergehende Blindheit überwiegend bei i.v.- Verabreichung⁽²⁾.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Arrhythmie, Brustschmerzen mit oder ohne ST-Streckensenkung im EKG, Bradykardie.
Selten: Elektrokardiogramm QT verlängert (einschließlich Torsade de Pointes).
Nicht bekannt: myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Gefühl der Wärme oder Hitzegefühl
Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation.
Selten: Durchfall, Bauchschmerzen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatische Erhöhung von Leberwerten ⁽³⁾.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Übersensibilitätsreaktion an der Verabreichungsstelle (z. B. Ausschlag, Urtikaria, Jucken).[^]
Sehr selten: Schwere bullöse Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Irritationen an der Einstichstelle bei i.v.-Verabreichung.

⁽¹⁾ Beobachtet ohne eindeutigen Hinweis auf anhaltende klinische Folgeerscheinungen.

⁽²⁾ In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildete sich die Erblindung innerhalb von 20 Minuten zurück. Die meisten Patienten wurden mit Chemotherapeutika behandelt, einschließlich Cisplatin. Als Ursache für einige der berichteten Fälle von vorübergehender Blindheit wurde ein kortikaler Ursprung mitgeteilt.

⁽³⁾ Diese Ereignisse wurden häufig bei Patienten festgestellt, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten.

Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen war mit dem bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungsprofil vergleichbar.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit einer Ondansetron-Überdosierung vor. In den meisten Fällen waren die Symptome ähnlich denen, die bei Patienten nach empfohlener Dosierung berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Manifestationen über die berichtet wurde beinhalteten Sehstörungen, schwere Obstipation, Hypotension und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block II. Grades.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall. Im Falle einer Überdosierung wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen Ondansetron, daher sollten bei Verdacht auf Überdosierung erforderlichenfalls eine angemessene symptomatische Therapie und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Die Anwendung von Brechwurzel (Ipecacuanha) zur Behandlung einer Überdosierung mit Ondansetron wird nicht empfohlen, da ein Ansprechen der Patienten durch die eigene antiemetische Wirkung von Ondansetron unwahrscheinlich ist.

Kinder und Jugendliche

Es wurden Fälle gemeldet, in denen Säuglinge und Kinder im Alter von 12 Monaten bis 2 Jahren versehentlich Überdosen von Ondansetron geschluckt haben und bei denen die aufgetretenen Symptome zu einem Serotonin-Syndrom passen (die geschätzte aufgenommene Menge überschritt 4 mg/kg).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-5-HT₃-Antagonisten, ATC-Code: A04AA01

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein starker, hoch selektiver 5-HT₃-Rezeptorantagonist. Der genaue Wirkmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und Strahlentherapie können die Freisetzung von 5-HT im Dünndarm und durch die Aktivierung afferenter Vagusnerven über 5-HT₃-Rezeptoren einen Brechreflex auslösen. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung afferenter Vagusnerven kann auch zu einer Freisetzung von 5-HT in der Area postrema am Boden des 4. Ventrikels führen, was ebenfalls über einen zentralen Mechanismus Erbrechen provozieren kann. Mithin beruht die Wirkung von Ondansetron in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytotoxischer Chemotherapie und bei Strahlentherapie wahrscheinlich auf einer Antagonisierung der 5-HT₃-Rezeptoren auf Neuronen, die sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem angetroffen werden. Der Wirkmechanismus bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen ist nicht bekannt, möglicherweise bestehen jedoch Gemeinsamkeiten mit demjenigen, durch den Übelkeit und Erbrechen unter Zytostatika-Behandlung hervorgerufen werden.

Die Prolaktinkonzentrationen im Plasma werden durch Ondansetron nicht verändert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Rolle von Ondansetron bei Opiat-induziertem Erbrechen wurde noch nicht ermittelt.

Die Wirkung von Ondansetron auf das QTc-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Moxifloxacin) kontrollierten, Crossover-Studie mit 58 gesunden Männern und Frauen untersucht. Es wurden Dosen von 8 mg und 32 mg Ondansetron über 15 Minuten

intravenös infundiert. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90 %-KI) des QTcF-Intervalls (Friderica-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 19,6 (21,5) ms. Bei der niedrigeren getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90 %-KI) des QTcF-Intervalls (Friderica-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 5,8 ms (7,8 ms). In dieser Studie wurden keine QTcF-Intervalle von über 480 ms und keine Verlängerung des QTcF-Intervalls von über 60 ms gemessen. Bei den mittels Elektrokardiogramm gemessenen PR- bzw. QRS-Intervallen traten keine signifikanten Änderungen auf.

Kinder und Jugendliche

Durch Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen.

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei der Kontrolle der durch eine Tumor-Chemotherapie hervorgerufenen Emesis und Übelkeit wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren bewertet (S3AB3006). An den Tagen der Chemotherapie wurden Patienten entweder mit Ondansetron, 5 mg/m² KOF i.v. + nach 8-12 h Ondansetron, 4 mg p.o. oder Ondansetron, 0,45 mg/kg KG i.v. + nach 8-12 h Placebo p.o. behandelt. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 3 Tage lang 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich. Die vollständige Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie betrug 49 % (5 mg/m² KOF i.v. + Ondansetron, 4 mg p.o.) und 41 % (0,45 mg/kg KG i.v. + Placebo p.o.). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 3 Tage lang 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen fand sich keine Differenz bei der Gesamtinzidenz oder der Beschaffenheit unerwünschter Ereignisse.

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie (S3AB4003) mit 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren wies eine komplette Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie bei 73 % der Patienten nach, wenn Ondansetron mit einer Dosis von 5 mg/m² KOF i.v. zusammen mit 2-4 mg Dexamethason p.o. verabreicht wurde, und bei 71 % der Patienten, wenn Ondansetron als Sirup mit einer Dosis von 8 mg + 2-4 mg Dexamethason p.o. an den Tagen der Chemotherapie gegeben wurde.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 2 Tage lang 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen fand sich keine Differenz bei der Gesamtinzidenz oder der Beschaffenheit unerwünschter Ereignisse.

In einer offenen, nicht vergleichenden Prüfung mit einem Behandlungsarm (S3A40320) wurde die Wirksamkeit von Ondansetron bei 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten untersucht. Alle Kinder wurden mit drei i.v.-Dosen Ondansetron von 0,15 mg/kg KG behandelt, die 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und danach 4 und 8 h nach der ersten Dosis verabreicht wurden. Bei 56 % der Patienten wurde eine vollständige Kontrolle der Emesis erreicht.

Eine weitere offene, nicht vergleichende und einarmige Studie befasste sich mit der Wirksamkeit einer i.v.-Dosis Ondansetron von 0,15 mg/kg KG, gefolgt von zwei Ondansetron-Dosen von 4 mg bei Kindern im Alter von < 12 Jahren und von 8 mg bei Kindern von ≥ 12 Jahren (Gesamtzahl der Kinder: n = 28 Kinder). Bei 42 % der Patienten wurde eine vollständige Kontrolle der Emesis erreicht.

Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron bei der PONV-Prävention wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten (postkonzeptuelles Alter ≥ 44 Wochen, Gewicht ≥ 3 kg) untersucht. Für die Prüfungsteilnehmer war ein effektiver chirurgischer Eingriff unter Allgemeinanästhesie geplant und sie wiesen einen ASA-Status von ≤ III auf. Innerhalb von fünf Minuten nach Einleiten der Narkose wurde eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg KG verabreicht. Der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen während der 24-stündigen Bewertungsphase (ITT) mindestens eine

emetische Episode auftrat, lag bei Patienten unter Placebo höher als bei den mit Ondansetron behandelten Patienten (28 % *versus* 11 %; $p < 0,0001$).

In vier doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien wurden 1.469 männliche und weibliche Patienten (Alter 2 bis 12 Jahre) einbezogen, die eine Allgemeinanästhesie erhielten. Patienten wurden randomisiert auf intravenöse Einzeldosen von Ondansetron (0,1 mg/kg KG bei Kindern mit 40 kg oder weniger, 4 mg bei Kindern mit mehr als 40 kg; Anzahl der Patienten = 735) oder Placebo (Anzahl der Patienten = 734). Das Studienmedikament wurde unmittelbar vor oder nach Einleiten der Narkose über mindestens 30 Sekunden hinweg verabreicht. Ondansetron erwies sich als signifikant wirksamer als Placebo beim Verhindern von Übelkeit und Erbrechen. In Tabelle 3 werden die Resultate dieser Studien zusammengefasst.

Tabelle 3: Prävention und Behandlung von PONV bei Kindern – Ansprechen auf die Behandlung über 24 Stunden hinweg.

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-Wert
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Keine Übelkeit	64	51	0,004
S3GT11	Kein Erbrechen	60	47	0,004

CR = keine emetogenen Episoden, Notversorgung oder Studienabbruch

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ondansetron wird nach oraler Gabe passiv und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und unterliegt einem First-Pass-Metabolismus. Die Spitzenkonzentration im Plasma von etwa 30 ng/ml wird etwa 1,5 Stunden nach Einnahme von 8 mg Ondansetron erreicht. Der Anstieg der systemischen Ondansetron-Exposition verläuft bei Dosierungen über 8 mg überproportional, was eine gewisse Minderung des First-Pass-Metabolismus bei höheren oralen Dosen widerspiegeln kann. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit in gesunden männlichen Versuchspersonen nach der Einnahme einer einzelnen 8 mg Tablette liegt ungefähr bei 55 bis 60 %. Die orale Bioverfügbarkeit ist bei Vorliegen von Nahrung geringfügig erhöht, bleibt jedoch durch Antacida unbeeinflusst. Studien mit älteren gesunden Probanden zeigten geringfügige, allerdings klinisch insignifikante und altersbezogene Steigerungen bei der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) und Halbwertszeit (fünf Stunden) von Ondansetron

Nach i.v.-Infusion von 4 mg Ondansetron über 5 Minuten werden im Plasma Spitzenkonzentrationen von etwa 65 ng/ml erreicht. Nach der intramuskulären Gabe von Ondansetron werden innerhalb von 10 Minuten der Injektion Spitzenkonzentrationen von circa 25 ng/ml im Plasma nachgewiesen.

Verteilung

Die Verfügbarkeit von Ondansetron nach oraler, intramuskulärer und intravenöser Gabe ist vergleichbar bei einer terminalen Halbwertszeit von annähernd 3 Stunden und einem Steady-State-Volumen von etwa 140 l. Eine gleichwertige systemische Exposition wird nach i.m.- und i.v.-Applikation von Ondansetron erreicht.

Ondansetron zeigt keine starke Proteinbindung (70-76 %). Die Clearance von Ondansetron aus dem systemischen Kreislauf erfolgt anhand der hepatischen Verstoffwechselung über multiple enzymatische Wege. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert mit dem Urin

ausgeschieden. Das pharmakokinetische Verhalten von Ondansetron wird durch einen Mangel des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) nicht beeinflusst. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron sind bei Mehrfachdosierung unverändert.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 Monat bis 17 Jahren)

Bei Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten ($n = 19$), die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden, verlief die gewichtsnormalisierte Clearance um circa 30 % langsamer als bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten ($n = 22$), war jedoch mit derjenigen von Patienten zwischen 3 und 12 Jahren vergleichbar. Für die Patientengruppe von 1 bis 4 Monaten wurde eine Halbwertszeit von durchschnittlich 6,7 Stunden im Vergleich zu 2,9 Stunden bei Patienten im Altersbereich von 5 bis 24 Monaten und von 3 bis 12 Jahren mitgeteilt. Die Differenzen bei den pharmakokinetischen Parametern in der Patientenpopulation von 1 bis 4 Monaten können teilweise durch den höheren Prozentsatz an Körperwasser bei Neugeborenen und Kleinkindern sowie durch ein höheres Verteilungsvolumen für wasserlösliche Arzneimittel wie Ondansetron erklärt werden.

Bei Kindern im Alter zwischen 3 und 12 Jahren, die einer elektiven Operation unter Allgemeinanästhesie unterzogen wurden, waren im Vergleich zu Erwachsenen die absoluten Werte sowohl für die Clearance als auch das Verteilungsvolumen von Ondansetron reduziert.

Beide Parameter stiegen auf lineare Weise mit dem Körpergewicht an und ab dem Alter von 12 Jahren näherten sich die Werte denjenigen für junge Erwachsene an. Erfolgte eine Normalisierung der Werte für Clearance und Verteilungsvolumen, dann waren die Werte dieser Parameter für die verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Auf dem Körpergewicht basierende Dosierung erbringt eine Kompensation für altersbezogene Veränderungen und eine effektive Normalisierung der systemischen Exposition pädiatrischer Patienten.

Nach der intravenösen Gabe von Ondansetron an 428 Prüfungsteilnehmer (Karzinompatienten, OP Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren wurde eine Analyse der Populationspharmakokinetik durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) zu Ondansetron nach der oralen oder i.v.-Applikation bei Kindern und Jugendlichen derjenigen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurde – mit Ausnahme von Säuglingen im Alter 1 bis 4 Monaten. Das Volumen stand zum Alter in Beziehung und lag bei Erwachsenen niedriger als bei Säuglingen und Kindern. Die Clearance stand mit dem Körpergewicht, nicht aber mit dem Lebensalter in Beziehung – mit Ausnahme von Säuglingen zwischen 1 bis 4 Monaten. Angesichts der kleinen Zahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Prüfungsteilnehmer lässt sich nur schwer schlussfolgern, ob bei Säuglingen von 1 bis 4 Monaten ein zusätzlicher, altersbezogener Rückgang bei der Clearance auftrat oder ob es sich lediglich um eine inhärente Variabilität handelte. Nachdem PONV bei Patienten im Alter von weniger als 6 Monaten nur mit einer Einzeldosis behandelt wird, sollte eine verminderte Clearance wahrscheinlich keinen klinischen Stellenwert haben.

Ältere Patienten

Frühe Phase-I-Studien bei gesunden älteren Freiwilligen zeigten einen altersbedingten Abfall der Clearance und einen Anstieg der Halbwertszeit von Ondansetron. Jedoch führte eine breite interindividuelle Variabilität zu einer beträchtlichen Überlappung in den pharmakokinetischen Parametern zwischen jüngeren (< 65 Jahre) und älteren Probanden (≥ 65 Jahre), und es wurden auch insgesamt keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen jüngeren und älteren Krebspatienten in den klinischen Studien zur Chemotherapie-induzierten Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen zur Unterstützung anderer Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten beobachtet.

Basierend auf neueren Modellen bezüglich Ondansetron-Konzentrationen im Plasma und Expositions-Reaktions-Beziehungen wird eine größere Wirkung auf den QTcF-Wert bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen vorhergesagt. Für die

intravenöse Gabe werden spezielle Dosis-Informationen für Patienten über 65 Jahre und für Patienten über 75 Jahre gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15-60 ml/min) sind nach i.v.-Verabreichung von Ondansetron sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen vermindert, was einen leichten, jedoch klinisch unbedeutenden Anstieg der Eliminationshalbwertszeit zur Folge hat (5,4 h). Eine Studie an Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und Dialysepflicht (Untersuchungen zwischen den Dialysesitzungen) ergab eine im Wesentlichen unveränderte Ondansetron-Pharmakokinetik nach i.v.-Verabreichung.

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung an Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich vermindert und die Eliminationshalbwertszeiten sind verlängert (15 - 32 h). Aufgrund des verminderten präsystemischen Stoffwechsels liegt die orale Bioverfügbarkeit in der Nähe von 100 %. Die Pharmakokinetik von Ondansetron nach Verabreichung als Zäpfchen wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Bei der Verfügbarkeit von Ondansetron wurden Geschlechtsunterschiede nachgewiesen, wobei Frauen nach einer oralen Dosis eine höhere Geschwindigkeit und ein größeres Ausmaß der Resorption zeigen, sowie eine herabgesetzte systemische Clearance und ein geringeres Verteilungsvolumen (gewichtsadjustiert).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ondansetron und seine Metaboliten reichern sich in der Milch von Ratten mit einem Milch: Plasma-Verhältnis von 5,2:1 an.

Eine Studie an klonierten humanen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Ondansetron das Potential besitzt, die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar. In einer Studie zum QT-Intervall bei gesunden Probanden wurde beobachtet, dass Ondansetron das QT-Intervall dosisabhängig verlängert (siehe Abschnitt 5.1).

Studien zur embryo-fetalen Entwicklung bei Ratten und Kaninchen zeigten keine Hinweise auf eine Schädigung des Fötus, wenn Ondansetron während der Organogenese etwa dem 6- bzw. 24-Fachen der maximal empfohlenen oralen Dosis von 24 mg/Tag für den Menschen, bezogen auf die Körperoberfläche, verabreicht wurde. In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität gab es keine Auswirkungen auf die trächtigen Ratten und die prä- und postnatale Entwicklung ihrer Nachkommen, einschließlich der Fortpflanzungsfähigkeit, bei etwa dem 6-Fachen der maximal empfohlenen oralen Dosis von 24 mg/Tag beim Menschen, basierend auf der Körperoberfläche.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat (Ph.Eur.)
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 3 Jahre

Injektionslösung: Nach dem Öffnen sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden.

Infusionslösung: Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für einen Zeitraum von 7 Tagen bei 15 – 25 °C und 2 - 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls eine sofortige Verwendung nicht vorgesehen ist, liegen die gebrauchsfertige Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise dürfen 24 Stunden bei 2 - 8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Verdünnung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Ampullen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ondansetron Aurobindo ist in farblosen Typ I Glasampullen abgefüllt. Zum einfacheren Öffnen der Ampullen sind diese entweder mit einem „One-Point cut (OPC)“ ausgestattet oder sollen angesägt werden.

Ondansetron Aurobindo 2 mg/ml ist erhältlich in den Füllvolumina von 2 ml und 4 ml Ampullen und verpackt in Faltschachteln mit 1, 5 oder 10 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ondansetron Injektions-/Infusionslösung darf nicht autoklaviert werden.

Eine Ondansetron Injektions- / Infusionslösung ist physikalisch kompatibel und chemisch stabil, wenn sie mit den folgenden Infusionslösungen zur Infusion über den Konzentrationsbereich von 0,016 mg/ml bis 0,64 mg/ml gemischt wird.

- 0.9% Natriumchlorid (Gewicht/Volumen)
- 5% Glucose (Gewicht/Volumen)
- 10% Mannitol-Lösung (Gewicht/Volumen)
- Ringerlösung
- Kaliumchlorid-/Natriumchlorid (0,3 %/0,9 %) (Gewicht/Volumen)
- Kaliumchlorid-/Glucose (0,3 %/5 %) (Gewicht/Volumen).

Kompatibilitätsstudien mit den oben aufgeführten Verdünnungsmitteln wurden in Polyethylen-Infusionsbeuteln und Polyvinylchlorid-Verabreichungssets durchgeführt. Es wird davon ausgegangen, dass durch die Verwendung von Polyethylen Infusionsbeuteln oder Typ 1 Glasflaschen ebenfalls eine ausreichende Stabilität gewährleistet wird. Verdünnungen von Ondansetron Injektions-/Infusionslösung in 0,9 % (Gewicht/Volumen) Natriumchlorid-Injektionslösung oder in 5 % (Gewicht/Volumen) Glucose-Injektionslösung haben sich als stabil in Polypropylen-Spritzen erwiesen. Es wird davon ausgegangen, dass die Ondansetron Injektions-/Infusionslösung nach Verdünnung mit anderen kompatiblen Infusionslösungen in Polypropylen-Spritzen stabil ist.

Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln: Ondansetron Injektionslösung kann anhand einer i.v.-Infusion bei 1 mg/h, z. B. aus einem Infusionsbeutel oder über eine Spritzenpumpe, verabreicht werden. Die folgenden Substanzen können über das Y-Stück eines Bestecks für die Ondansetron-Verabreichung bei Konzentrationen von Ondansetron von 16 bis 160 Mikrogramm/ml (z. B. 8 mg/500 ml beziehungsweise 8 mg/50 ml) zugeführt werden.

Cisplatin: Konzentrationen von bis zu 0,48 mg/ml (240 mg in 500 ml) bei einer Infusionsdauer von 1 - 8 Stunden.

5-Fluorouracil: Konzentrationen von bis 0,8 mg/ml (z. B. 2,4 g/3 l oder 400 mg/500 ml) bei einer Infusionsrate von mindestens 20 ml/h (500 ml/24 h). Höhere 5-Fluorouracil-Konzentrationen führen zu einer Fällung von Ondansetron. Die 5-Fluorouracil-Infusion kann Magnesiumchlorid bis zu einer Konzentration von 0,045 % (Gewicht/Volumen) enthalten.

Carboplatin: Konzentrationen von 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (90 mg in 500 ml bis 990 mg in 100 ml) mit einer Infusionsdauer von 10 Minuten bis zu 1 Stunde.

Etoposid: Konzentrationen von 0,14 mg/ml bis 0,25 mg/ml (72 mg in 500 ml bis 250 mg in 1 Liter) mit einer Infusionsdauer von mehr als 30 Minuten bis zu 1 Stunde.

Ceftazidim: In Wasser für Injektionszwecke laut Herstelleranweisung rekonstituierten Dosen im Bereich von 250 mg bis 2.000 mg (2,5 ml für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim) und Gabe als i.v.-Bolusinjektion über circa 5 Minuten.

Cyclophosphamid: Dosen im Bereich von 100 mg bis 1 g, in 5 ml Wasser für Injektionszwecke je 100 mg Cyclophosphamid laut Herstelleranweisung rekonstituiert, und Gabe als i.v.-Bolusinjektion über circa 5 Minuten.

Doxorubicin: Dosen im Bereich von 10-100 mg, in 5 ml Wasser für Injektionszwecke je 10 mg Doxorubicin laut Herstelleranweisung angesetzt, und Gabe als i.v.-Bolusinjektion über circa 5 Minuten.

Dexamethason-21- dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz 20 mg Dexamethason-21- dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz können als langsame i.v.-Injektion von 2 - 5 Minuten Dauer über das Y Stück eines Infusionsbestecks gegeben werden, das über circa 15 Minuten eine Ondansetron-Dosis von 8 oder 16 mg abgibt, die in 50-100 ml einer kompatiblen Infusionslösung angesetzt wurde. Es wurde die Kompatibilität zwischen Dexamethason-Natriumphosphat und Ondansetron nachgewiesen, was die Verabreichung dieser Wirkstoffe über das gleiche Infusionsbesteck bei Konzentrationen unterstützt, die 32 Mikrogramm/ml - 2,5 mg/ml für Dexamethason- Natriumphosphat und 8 Mikrogramm/ml – 1 mg/ml für Ondansetron entsprechen.

Die Lösung muss vor der Verabreichung (und außerdem nach Verdünnung) einer Sichtprüfung unterzogen werden. Nur klare und praktisch partikelfreie Lösungen verwenden.

Verdünnte Lösungen sind lichtgeschützt aufzubewahren.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

96186.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Oktober 2017

10. STAND DER INFORMATION

04.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

