

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron Kalceks 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Milliliter Lösung enthält Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 2 mg Ondansetron.

Jede Ampulle mit 2 ml Lösung enthält Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 4 mg Ondansetron.

Jede Ampulle mit 4 ml Lösung enthält Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 8 mg Ondansetron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung enthält 3,52 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung (Injektion/Infusion).

Klare, farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

Die Osmolalität beträgt 270-310 mOsmol/kg

Der pH-Wert der Lösung beträgt 3,0 – 4,0

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Ondansetron wird angewendet zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie hervorgerufen wurden sowie zur Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern ab 6 Monaten und Jugendlichen wird Ondansetron angewendet zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch Chemotherapie hervorgerufen wurden.

Bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen wird Ondansetron angewendet zur Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Das emetogene Potenzial einer Zytostatika- oder Strahlentherapie ist je nach Dosierung bzw. Therapieschemata unterschiedlich. Die Auswahl des Dosierungsschemas sollte nach dem Schweregrad der emetogenen Belastung bestimmt werden.

Ondansetron steht auch für die orale Anwendung zur Verfügung und ermöglicht eine individuelle Anpassung der Dosierung. Für die orale Anwendung ist die entsprechende Produktinformation zu beachten.

Erwachsene

Durch Chemotherapie und Strahlentherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen

Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg Ondansetron intravenös (i.v.) oder intramuskulär (i.m.) unmittelbar vor einer Chemotherapie oder Strahlentherapie.

Bei hoch emetogener Chemotherapie kann eine maximale Anfangsdosis von 16 mg als intravenöse Infusion über mindestens 15 Minuten verabreicht werden.

Aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis von mehr als 16 mg nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei einer hoch emetogenen Chemotherapie kann durch die zusätzliche Gabe einer Einzeldosis von 20 mg Dexamethason-Natriumphosphat vor der Chemotherapie erhöht werden.

Intravenöse Dosen von mehr als 8 mg und bis zu einer Maximaldosis von 16 mg müssen in 50-100 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung oder einer anderen kompatiblen Infusionsflüssigkeit (siehe Abschnitt 6.6) verdünnt und über mindestens 15 Minuten infundiert werden.

Ondansetron-Dosen von 8 mg oder weniger müssen nicht verdünnt werden und können als langsame intramuskuläre Injektion oder intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden verabreicht werden.

Nach der anfänglichen Ondansetron-Dosis können zwei weitere intravenöse Injektionen oder intramuskuläre 8-mg-Dosen in Abständen von 2 bis 4 Stunden oder als kontinuierliche Infusion von 1 mg/Stunde über bis zu 24 Stunden verabreicht werden.

Zum Schutz vor verzögertem oder anhaltendem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden wird eine orale Behandlung mit Ondansetron empfohlen.

Die maximale Tagesgesamtdosis für Erwachsene beträgt 32 mg.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Zur Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen beträgt die empfohlene Ondansetron-Dosis 4 mg, die durch intramuskuläre oder langsame intravenöse Injektion bei Einleitung der Anästhesie verabreicht wird.

Zur Behandlung von bestehender postoperativer Übelkeit und Erbrechen wird eine Einzeldosis von 4 mg empfohlen, die durch intramuskuläre oder langsame intravenöse Injektion verabreicht wird.

Kinder und Jugendliche

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen von 6 Monaten bis 17 Jahren

Die Dosis kann auf Grundlage der Körperoberfläche oder des Körpergewichts berechnet werden. In klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen wurde Ondansetron in 25 bis 50 ml Natriumchlorid-Lösung oder einer anderen kompatiblen Infusionsflüssigkeit verdünnt, verabreicht (siehe Abschnitt 6.6). Die Infusionsdauer muss mindestens 15 Minuten betragen.

Dosierung nach Körperoberfläche

Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 5 mg/m² zu verabreichen. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten. Die orale Gabe kann nach 12 Stunden beginnen und für bis zu 5 Tage fortgesetzt werden (siehe Tabelle 1). Die Erwachsenenendosis darf nicht überschritten werden.

Tabelle 1 Dosierung nach Körperoberfläche für Kinder und Jugendliche von 6 Monaten bis 17 Jahren

Körperoberfläche	Tag 1	Tage 2-6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. und 2 mg oral* nach 12 Stunden	2 mg oral* alle 12 Stunden
≥ 0,6 m ² bis ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. und 4 mg oral* nach 12 Stunden	4 mg oral* alle 12 Stunden
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. oder 8 mg i.v. und 8 mg oral* nach 12 Stunden	8 mg oral* alle 12 Stunden

* Es sollte eine geeignete verfügbare orale Darreichungsform (z. B. Sirup, orale Lösung, Tabletten) verwendet werden

Dosierung nach Körpergewicht

Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 0,15 mg/kg zu verabreichen. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten. An Tag 1 können zwei weitere intravenöse Dosen in Abständen von jeweils 4 Stunden verabreicht werden. Die orale Gabe kann nach 12 Stunden beginnen und für bis zu 5 Tage fortgesetzt werden (siehe Tabelle 2). Die Erwachsenenendosis darf nicht überschritten werden.

Tabelle 2 Dosierung nach Körpergewicht für Kinder und Jugendliche von 6 Monaten bis 17 Jahren

Körpergewicht	Tag 1	Tage 2-6
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	2 mg oral* alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	4 mg oral* alle 12 Stunden

* Es sollte eine geeignete verfügbare orale Darreichungsform (z. B. Sirup, orale Lösung, Tabletten) verwendet werden

Postoperative Übelkeit und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen von 1 Monaten bis 17 Jahren

Zur Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei pädiatrischen Patienten, die unter Allgemeinanästhesie operiert werden, kann eine Einzeldosis Ondansetron durch langsame intravenöse Injektion (nicht kürzer als 30 Sekunden) in einer Dosis von 0,1 mg/kg (bis zu einer Maximaldosis von 4 mg) entweder vor, während oder nach der Einleitung der Anästhesie oder nach der Operation verabreicht werden.

Zur Behandlung von bestehender postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen wird eine Dosis von 0,1 mg/kg (bis zu einer Maximaldosis von 4 mg) Ondansetron empfohlen, die durch langsame intravenöse Injektion verabreicht wird.

Ältere Patienten $\geq$ 65 Jahre

Durch Chemotherapie und Strahlentherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen

Bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind, sind alle intravenösen Dosen verdünnt und über 15 Minuten zu infundieren. Wenn wiederholte Gaben erforderlich sind, ist ein Abstand von mindestens 4 Stunden einzuhalten.

Bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren kann die Anfangsdosis von 8 mg oder 16 mg als Infusion über 15 Minuten verabreicht werden. Danach können zwei weitere Dosen von 8 mg, über 15 Minuten infundiert und im Abstand von mindestens 4 Stunden, gegeben werden.

Bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sollte die initiale Ondansetron-Dosis, verabreicht als Infusion über 15 Minuten, 8 mg nicht überschreiten. Danach können zwei weitere intravenöse Dosen von 8 mg, über 15 Minuten infundiert und im Abstand von mindestens 4 Stunden gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron zur Vorbeugung und Behandlung der postoperativen Übelkeit und Erbrechen bei älteren Patienten liegen nur in beschränktem Umfang vor. Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahren jedoch gut vertragen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron signifikant vermindert und die Serumhalbwertszeit signifikant verlängert. Bei diesen Patienten darf eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Anpassung von Verabreichungshäufigkeit oder Art der Anwendung ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränktem Spartein/Debrisoquin-Metabolismus

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten, die als schlechte Spartein- oder Debrisoquin-Metabolisierer eingestuft sind, nicht verändert. Folglich sind nach wiederholter Gabe bei diesen Patienten keine anderen Expositionsspiegel des Wirkstoffes zu erwarten als in der Allgemeinbevölkerung. Eine Anpassung der Tagesdosis oder der Verabreichungshäufigkeit ist nicht erforderlich.

Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln

Ondansetron kann als langsame intravenöse Injektion (1 mg/Stunde) verabreicht werden.

Ondansetron darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln zur Infusion gemischt werden. Die folgenden Arzneimittel können jedoch über das Y-Stück des Infusionssets für Ondansetron-Konzentrationen von 16-160 Mikrogramm/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) verabreicht werden.

- **Cisplatin:** Konzentrationen von bis zu 0,48 mg/ml (z. B. 240 mg in 500 ml) mit einer Infusionsdauer von 1-8 Stunden.
- **5-Fluorouracil:** Konzentrationen von bis zu 0,8 mg/ml (z. B. 2,4 g in 3 Litern oder 400 mg in 500 ml) mit einer Infusionsgeschwindigkeit von mindestens 20 ml/Stunde (500 ml/24 Stunden). Höhere 5-Fluorouracil-Konzentrationen können eine Ausfällung von Ondansetron zur Folge haben. Die 5-Fluorouracil-Infusion kann bis zu 0,045 % (g/v) Magnesiumchlorid sowie weitere Hilfsstoffe mit nachgewiesener Kompatibilität enthalten.
- **Carboplatin:** Konzentrationen im Bereich von 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (z. B. 90 mg in 500 ml bis 990 mg in 100 ml) mit einer Infusionsdauer von 10 Minuten bis zu 1 Stunde.
- **Etoposid:** Konzentrationen im Bereich von 0,144 mg/ml bis 0,25 mg/ml (z. B. 72 mg in 500 ml bis 250 mg in 1.000 ml) mit einer Infusionsdauer von 30 Minuten bis zu 1 Stunde.
- **Ceftazidim:** Dosen im Bereich von 250-2.000 mg nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke entsprechend der Empfehlung des Herstellers (z. B. 2,5 ml für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim) bei Verabreichung als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten.
- **Cyclophosphamid:** Dosen im Bereich von 100 mg bis 1 g nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke (5 ml je 100 mg Cyclophosphamid) entsprechend der Empfehlung des Herstellers und bei Verabreichung als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten.
- **Doxorubicin:** Dosen im Bereich von 10-100 mg nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke (5 ml je 10 mg Doxorubicin) entsprechend der Empfehlung des Herstellers und bei Verabreichung als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten.
- **Dexamethasonnatriumphosphat:** Dexamethasonnatriumphosphat 20 mg kann als langsame intravenöse Injektion über 2-5 Minuten über das Y-Stück eines Infusionssets verabreicht werden, durch das über etwa 15 Minuten 8 mg oder 16 mg Ondansetron, verdünnt in 50-100 ml einer kompatiblen Infusionsflüssigkeit, abgegeben werden. Die Kompatibilität zwischen Dexamethasonnatriumphosphat und Ondansetron wurde nachgewiesen und erlaubt die Verabreichung dieser Arzneimittel durch dasselbe Infusionsset, was zu Konzentrationen von 32 Mikrogramm/ml bis 2,5 mg/ml Dexamethasonnatriumphosphat und 8 Mikrogramm/ml bis 1 mg/ml Ondansetron führt.

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Ondansetron Kalceks kann als langsame intravenöse Injektion oder langsame intravenöse Infusion oder als intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung und kompatible Lösungen, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Es liegen Berichte vor über ausgeprägte Hypotonie und Bewusstseinsverlust bei Anwendung von Ondansetron zusammen mit Apomorphinhydrochlorid. Die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die bereits

Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere selektive 5-HT₃-Rezeptorantagonisten zeigten.

Bei Auftreten von Atembeschwerden sind diese symptomatisch zu behandeln und aufmerksam durch das medizinische Personal zu überwachen, da Atembeschwerden ein Signal für Überempfindlichkeitsreaktionen sein können.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall (siehe Abschnitt 5.1). Außerdem wurden nach Markteinführung bei Patienten, die Ondansetron erhielten, Fälle von *Torsade de Pointes* berichtet. Bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom ist Ondansetron zu vermeiden. Ondansetron sollte an Patienten, welche eine Verlängerung der QT-Zeit aufweisen oder bei denen sich eine verlängerte QTc-Zeit entwickeln kann, mit Vorsicht verabreicht werden, einschließlich bei Patienten mit Elektrolytstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien oder bei 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. Ondansetron sollte an Patienten mit Herzrhythmusstörungen oder kardialen Erregungsleitungsstörungen sowie an Patienten, die mit Antiarrhythmika oder Betablockern behandelt werden, und an Patienten mit ausgeprägten Störungen des Elektrolythaushalts mit Vorsicht verabreicht werden.

Es wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms nach der gleichzeitigen Gabe von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln beschrieben (siehe Abschnitt 4.5). Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch erforderlich ist, wird eine angemessene Beobachtung des Patienten empfohlen.

Da Ondansetron die Passagezeit durch den Dickdarm verlängern kann, ist bei Patienten mit eingeschränkter Darmmotilität (oder Darmverschluss) Vorsicht geboten. Diese Patienten sind sorgfältig auf ihre Darmfunktion zu überwachen.

Bei Patienten mit adenotonsillärer Operation kann eine Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron okkulte Blutungen verschleiern. Deshalb sind diese Patienten nach der Gabe von Ondansetron sorgfältig zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche, die Ondansetron zusammen mit hepatotoxischen chemotherapeutischen Wirkstoffen erhalten, sind engmaschig auf eine eingeschränkte Leberfunktion zu überwachen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 3,52 mg Natrium pro ml Lösung, entsprechend 0,18 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Beweise dafür, dass Ondansetron den Stoffwechsel anderer Wirkstoffe induziert oder hemmt, mit denen es normalerweise verabreicht wird. Spezielle Studien haben gezeigt, dass mit Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lidocain, Thiopental oder Propofol auftreten.

Ondansetron wird von mehreren Cytochrom-P-450-Enzymen der Leber abgebaut (CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2). Da eine Vielzahl von hepatischen Enzymen am Abbau von Ondansetron beteiligt ist, ist das Risiko kompetitiver metabolischer Interaktionen gering. Außerdem werden Enzymhemmungen oder verminderte Aktivität von Enzymsystemen (z. B. genetischer CYP2D6-Mangel) durch andere beteiligte Enzymsysteme kompensiert, so dass auch in diesen Fällen die Gesamtclearance von Ondansetron nahezu unverändert bleibt.

Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern und/oder zu Störungen des Elektrolythaushalts führen, sollte mit Vorsicht erfolgen. Die Anwendung von Ondansetron mit QT-verlängernden Arzneimitteln kann das QT-Intervall weiter verlängern. Gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthracycline (z. B. Doxorubicin, Daunorubicin) oder Trastuzumab), Antibiotika (z. B. Erythromycin), Antimykotika (z. B. Ketoconazol), Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) und Betablockern (z. B. Atenolol oder Timolol)) kann das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Apomorphin

Es liegen Berichte vor über ausgeprägte Hypotonie und Bewusstseinsverlust bei Anwendung von Ondansetron zusammen mit Apomorphinhydrochlorid. Die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin

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

Serotonerge Arzneimittel (einschließlich SSRI und SNRI)

Es wurden Fälle eines Serotoninsyndroms (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Störungen) nach der gleichzeitigen Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln, einschließlich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Tramadol

Daten aus zwei kleineren Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron die analgetische Wirkung von Tramadol herabsetzen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 %-KI 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.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ondansetron mit der Muttermilch ausgeschieden wird. Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Ondansetron auf das gestillte Kind oder die Milchbildung vor.

Es wurde jedoch gezeigt, dass Ondansetron in die Muttermilch von laktierenden Tieren (Ratten) ausgeschieden wird. Daher wird empfohlen, das Stillen vor der Behandlung mit Ondansetron abzuberechnen.

Fertilität

Ondansetron hat keine Auswirkungen auf die Fertilität.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten die Anwendung von Verhütungsmitteln in Erwägung ziehen.

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

Ondansetron Kalceks hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

In psychomotorischen Tests bewirkt Ondansetron keine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und keine Sedierung. Aufgrund der Pharmakologie von Ondansetron sind keine nachteiligen Auswirkungen auf solche Aktivitäten zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA-Datenbank) und Häufigkeit (alle gemeldeten Ereignisse) aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden allgemein aus Daten klinischer Prüfungen bestimmt; das Auftreten von Nebenwirkungen unter Placebo wurde berücksichtigt. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen wurden allgemein aufgrund der Daten aus der Spontanerfassung bestimmt.

Die nachfolgenden Häufigkeiten wurden unter Standarddosierung mit Ondansetron ermittelt.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, die manchmal schwerwiegend sein können, einschließlich Anaphylaxie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidalen Symptome wie dystone Reaktionen, okulogyrische Krise und Dyskinesie), die ohne eindeutigen Nachweis von anhaltenden klinischen Folgen beobachtet wurden.

Selten: Benommenheit vorwiegend bei zu schneller i.v. Verabreichung.

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) vorwiegend bei i.v. Verabreichung

Sehr selten: Vorübergehende Blindheit vorwiegend bei i.v. Verabreichung

In der Mehrzahl der Fälle von Blindheit klangen die Symptome innerhalb von 20 Minuten ab. Die meisten Patienten hatten Chemotherapeutika erhalten, die Cisplatin enthalten. Einige der Fälle wurden auf eine kortikale Genese zurückgeführt.

Herzerkrankungen

- Gelegentlich:* Arrhythmie, Brustschmerz mit oder ohne ST-Streckensenkung im EKG, Bradykardie und Arrhythmien.
Selten: Verlängerung des QT-Intervalls (einschließlich *Torsade de Pointes*).
Nicht bekannt: myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

- Häufig:* Wärmegefühl oder Hitzewallungen.
Gelegentlich: Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

- Gelegentlich:* Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Häufig:* Obstipation.
Nicht bekannt: Mundtrockenheit.

Leber- und Gallenerkrankungen

- Gelegentlich:* Asymptomatische Erhöhung der Leberfunktionswerte. Diese Ereignisse wurden am häufigsten bei Patienten beobachtet, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Häufig:* Hitzegefühl (Flushing).
Sehr selten: toxischer Hautausschlag einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Häufig:* Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen ist vergleichbar mit dem von Erwachsenen.

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

Anzeichen und Symptome

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit einer Überdosierung von Ondansetron vor. Bei versehentlicher Überdosierung sind jedoch folgende Intoxikationssymptome zu erwarten: Sehstörungen, schwere Obstipation, Hypotonie und vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block zweiten Grades. In allen Fällen klangen die Erscheinungen wieder vollständig ab. Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall. Bei Überdosierung wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

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).

Therapie

Es gibt kein spezifisches Antidot für Ondansetron. Daher sind bei Verdacht auf Überdosierung erforderlichenfalls symptomatische und unterstützende Maßnahmen zu ergreifen.

Die weitere Behandlung hat nach klinischem Bedarf zu erfolgen, falls verfügbar, nach den Empfehlungen der nationalen Vergiftungszentrale.

Die Anwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosierung mit Ondansetron wird nicht empfohlen, da die Patienten auf Grund des antiemetischen Effekts von Ondansetron auf diese Therapie wahrscheinlich nicht ansprechen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein potenter, hoch selektiver 5-HT₃-Rezeptorantagonist. Der genaue Wirkungsmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Zytotoxisch wirkende Chemotherapeutika und Strahlenbehandlung können eine Freisetzung von 5-HT (Serotonin) im Dünndarm bewirken und dadurch über die Aktivierung afferenter Vagusfasern über die 5-HT₃-Rezeptoren einen Brechreflex auslösen. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes.

Die Aktivierung afferenter Vagusfasern kann auch eine Freisetzung von 5-HT (Serotonin) in der *Area postrema* bewirken und dadurch das Erbrechen über zentrale Mechanismen noch weiter fördern. Die Wirkung von Ondansetron in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch zytotoxische Chemotherapie und Strahlentherapie hervorgerufen werden, beruht daher vermutlich auf einem kompetitiven Antagonismus zu 5-HT₃-Rezeptoren auf Neuronen, die sowohl im peripheren als auch zentralen Nervensystem gelegen sind.

Der Wirkmechanismus bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt, vermutlich verläuft dieser jedoch ähnlich wie bei der durch Chemotherapie hervorgerufenen Übelkeit und Erbrechen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ondansetron verändert die Plasma-Prolaktinkonzentrationen nicht.

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Moxifloxacin) kontrollierten, Cross-over-Studie mit 58 gesunden erwachsenen 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 (Obergrenze des 90 %-KI) QTcF-Differenz nach der Baseline-Korrektur im Vergleich zu Placebo 19,6 (21,5) msec. Bei der höchsten getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere (Obergrenze des 90 %-KI) QTcF-Differenz nach der Baseline-Korrektur im Vergleich zu Placebo 5,8 (7,8) msec. Bei dieser Studie waren keine QTcF-Messungen höher als 480 msec und keine QTcF-Verlängerung war höher als 60 msec. Bei den gemessenen elektrokardiographischen PR- oder QRS-Intervallen konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Klinische Wirksamkeit

Kinder und Jugendliche

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen

Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Kontrolle von durch Chemotherapie hervorgerufenem Erbrechen und Übelkeit wurde in einer doppelblinden, randomisierten klinischen Studie mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren untersucht (S3AB3006).

Die Patienten erhielten an den Behandlungstagen entweder 5 mg/m² Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8 bis 12 Stunden oder 0,45 mg/kg Körpergewicht Ondansetron intravenös und Placebo nach 8 bis 12 Stunden. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei Tage lang 4 mg Ondansetron Sirup zweimal täglich. Die komplette Kontrolle über das Erbrechen betrug am schlimmsten Therapietag 49 % (5 mg/m² i.v. und 4 mg Ondansetron p.o.) und 41 % (0,45 mg/kg i.v. und Placebo p.o.).

Eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte klinische Studie (S3AB4003) mit 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren zeigte am schlimmsten Therapietag eine komplette Kontrolle über das Erbrechen bei: 73 % der Patienten, die eine intravenöse Gabe von 5 mg/m² Ondansetron mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral erhielten und bei 71 % der Patienten, die 8 mg Ondansetron als Lösung mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral an den Chemotherapie Tagen erhielten. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen zwei Tage lang 4 mg Ondansetron Sirup zweimal täglich. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten wurde in einer offenen, nicht vergleichenden, einarmigen Studie untersucht (S3A40320). Alle Kinder erhielten drei Dosen Ondansetron i.v. (je 0,15 mg/kg Körpergewicht), die 3 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und dann 4 und 8 Stunden nach der ersten Dosis verabreicht wurden. Eine komplette Kontrolle über das Erbrechen wurde bei 56 % der Patienten erreicht.

In einer anderen offenen, nicht vergleichenden, einarmigen Studie (S3A239) mit insgesamt 28 Kindern wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht Ondansetron, gefolgt von zwei oralen Dosen mit 4 mg Ondansetron für Kinder unter 12 Jahren bzw. mit 8 mg Ondansetron für Kinder ab 12 Jahren, untersucht. Eine komplette Kontrolle über das Erbrechen wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten untersucht (postkonzeptionelles Alter $\geq$ 44 Wochen, Gewicht $\geq$ 3 kg) (S3A40323) untersucht. Für die eingeschlossenen Patienten waren elektive chirurgische Eingriffe unter Allgemeinanästhesie vorgesehen. Sie hatten einen ASA-Status $\leq$ III. Eine Einzeldosis von Ondansetron 0,1 mg/kg Körpergewicht wurde innerhalb von fünf Minuten nach Induktion der Anästhesie verabreicht. Der Anteil an Patienten, die innerhalb des 24-stündigen Beobachtungszeitraums mindestens eine emetische Episode erlebten, war in der Placebogruppe größer als in der Ondansetron-Gruppe (28 % versus 11 %, $p < 0,0001$).

Vier doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien wurden mit 1.469 männlichen und weiblichen Patienten (im Alter von 2 bis 12 Jahren) durchgeführt, die einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden. Die Patienten wurden entweder zur Behandlung mit einer intravenösen Einzeldosis Ondansetron (0,1 mg/kg für Kinder mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger, 4 mg für Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg; Patientenanzahl = 735) oder zur Behandlung mit Placebo (Patientenanzahl = 734) randomisiert. Die Studienmedikation wurde über mindestens 30 Sekunden, kurz vor oder nach Einleitung der Anästhesie, verabreicht. Ondansetron war in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen im Vergleich zu Placebo signifikant wirksamer. Ergebnisse dieser Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

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 = ohne emetische Episode, Notfallmedikation oder Studienabbruch

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben nach wiederholter Verabreichung unverändert.

Resorption

Plasmaspitzenkonzentrationen von 30 ng/ml treten ca. 1,5 Stunden nach Gabe einer 8-mg-Dosis auf. Nach einmaliger intramuskulärer oder intravenöser Verabreichung von 4 mg Ondansetron werden innerhalb von 10 Minuten äquivalente Blutspiegel erreicht.

Verteilung

Das Steady-State-Verteilungsvolumen beträgt ca. 140 Liter. 70-76 % von Ondansetron sind an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination

Ondansetron wird durch eine Verstoffwechselung in der Leber über mehrere enzymatische Wege aus dem systemischen Kreislauf entfernt. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (der Debrisoquin-Polymorphismus) hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ca. 3 bis 5 Stunden.

Besondere Patientenpopulationen

Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich in der Disposition von Ondansetron, wobei Frauen nach oraler Gabe eine höhere Resorptionsrate und einen höheren Resorptionsgrad und eine verringerte systemische Clearance bzw. ein geringeres Verteilungsvolumen (adjustiert nach Gewicht) aufwiesen.

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

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten (n = 19), die sich einer Operation unterzogen, war die Körpergewichts-normierte Clearance um ca. 30 % verlangsamt gegenüber der Clearance bei den Patienten zwischen 5 und 24 Monaten (n = 22), jedoch vergleichbar derjenigen bei Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren. Die mittlere Halbwertszeit in der Patientenpopulation im Alter von 1 bis 4 Monaten betrug 6,7 Stunden gegenüber 2,9 Stunden bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten bzw. 3 bis 12 Jahren. Die Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern in der 1 bis 4 Monate alten Patientenpopulation lassen sich zum Teil durch den höheren Körperflüssigkeitsanteil bei Neugeborenen und Kleinkindern und durch das höhere Verteilungsvolumen für wasserlösliche Wirkstoffe wie z. B. Ondansetron erklären.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren, die sich elektiven chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie unterzogen, waren die absoluten Werte sowohl für die Clearance, als auch für das Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu den Werten erwachsener Patienten verringert. Beide Parameter stiegen linear in Abhängigkeit vom Körpergewicht an und näherten sich im Alter von 12 Jahren denjenigen von jungen Erwachsenen.

Nach Bereinigung von Clearance und Verteilungsvolumen um das Körpergewicht waren die Werte für diese Parameter zwischen den verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Die Anwendung einer körperlgeichtsbezogenen Dosierung berücksichtigt altersabhängige Veränderungen und bewirkt eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten.

Die pharmakokinetische Analyse wurde bei einer Population von 428 Patienten (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Verabreichung bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen, mit Ausnahme von Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Verteilungsvolumen war altersabhängig und war bei Erwachsenen niedriger als bei Kleinkindern und Kindern. Die Clearance war abhängig vom Gewicht, jedoch nicht vom Alter, mit der Ausnahme von 1 bis 4-monatigen Kindern. Es ist schwierig, daraus zu folgern, ob eine zusätzliche Reduktion der Clearance in Abhängigkeit vom Alter der 1 bis 4-monatigen Kindern stattgefunden hat oder ob die Ursache einfach in der angeborenen Variabilität aufgrund der geringen Patientenzahl, die in dieser Altersgruppe untersucht wurde, zu sehen ist. Da Patienten unter 6 Monaten bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen nur eine Einzeldosis Ondansetron erhalten, wird eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

Ältere Patienten

Frühe Phase-I-Studien an gesunden älteren Freiwilligen zeigten einen leichten altersbedingten Abfall der Clearance und einen Anstieg der Halbwertszeit von Ondansetron. Jedoch führte die hohe Variabilität unter den Patienten zu einer beachtlichen Überschneidung der pharmakokinetischen Parameter von jungen (< 65 Jahre) und älteren Patienten (≥ 65 Jahre). Es wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen jungen und älteren Krebspatienten in klinischen Studien zur Untersuchung von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit gefunden, die unterschiedliche Dosisempfehlungen für ältere Patienten unterstützen würden.

Basierend auf neueren Daten zu Ondansetron-Konzentrationen im Plasma und Expositions- und Wirkungsmodellierung wird bei Patienten ≥ 75 Jahre im Vergleich zu jungen Erwachsenen ein größerer Einfluss auf das QTcF vorhergesagt. Für die intravenöse Gabe werden spezifische Dosis-Informationen für Patienten über 65 Jahre und für Patienten über 75 Jahre gegeben (siehe Abschnitt 4.2 „Ältere Patienten ≥ 65 Jahre“).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin Clearance 15-60 ml/min) sind sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von Ondansetron vermindert; dies führt zu einer leichten, aber klinisch nicht signifikanten Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit (auf 5,4 Stunden). Eine Studie an Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, die regelmäßige Hämodialysen benötigten (Untersuchungen zwischen den Dialysesitzungen) ergab eine im Wesentlichen unveränderte Ondansetron-Pharmakokinetik nach intravenöser Verabreichung.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich vermindert, die Eliminationshalbwertszeit verlängert (15 bis 32 Stunden) und die orale Bioverfügbarkeit nähert sich infolge der verringerten prä-systemischen Verstoffwechselung 100 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktionstoxikologische Studien

Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung für den Fötus, wenn während der Organogenese Ondansetron in der bezogen auf die Körperoberfläche etwa 6- bzw. 24-fachen der für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag, verabreicht wurde.

In Studien an Ratten und Kaninchen zur embryonal-fötalen Entwicklung erhielten trächtige Tiere während der Organogenese Ondansetron in oralen Dosen von bis zu 15 mg/kg/Tag bzw. 30 mg/kg/Tag. Mit Ausnahme einer leichten Abnahme der mütterlichen Körpergewichtszunahme bei Kaninchen, gab es keine signifikanten Auswirkungen von Ondansetron auf die Muttertiere oder die Entwicklung der Nachkommen. Dosierungen von 15 mg/kg/Tag bei Ratten und 30 mg/kg/Tag bei Kaninchen entsprachen bezogen auf die Körperoberfläche etwa dem 6-fachen bzw. 24-fachen der für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag.

In Toxizitätsstudien zur prä- und postnatalen Entwicklung erhielten trächtige Ratten von Tag 17 der Trächtigkeit bis zur Geburt an Tag 21 orale Ondansetron Dosen von bis zu 15 mg/kg/Tag. Mit Ausnahme einer leichten Abnahme des mütterlichen Körpergewichtszunahme gab es keine toxischen Effekte von Ondansetron auf die trächtigen Ratten oder die prä- und postnatale Entwicklung ihrer Nachkommen, einschließlich des Reproduktionsverhaltens der zugehörigen F1-Generation. Dosierungen von 15 mg/kg/Tag bei Ratten entsprachen der 24-fach erhöhten, für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag, bezogen auf die Körperoberfläche.

Ondansetron und seine Metaboliten akkumulieren in der Muttermilch von Ratten, das Milch/Plasma-Verhältnis betrug 5,2:1.

Eine Studie an klonierten, humanen, kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Ondansetron bei klinisch relevanten Konzentrationen das Potenzial besitzt, die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. Vorübergehende EKG-Änderungen wurden von klinischer Seite berichtet (siehe Abschnitt 4.4)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Ondansetron Kalceks Injektions-/Infusionslösung darf nicht mit derselben Spritze oder demselben Infusionsset verabreicht werden wie ein anderes Arzneimittel.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Öffnen der Ampulle

Nach Anbruch ist das Arzneimittel sofort anzuwenden.

Haltbarkeit nach Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 7 Tage bei 25 °C und 2-8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die gebrauchsfertige Lösung sofort anzuwenden. Wenn die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort angewendet wird, ist der Anwender für die Dauer der Lagerung und die Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Sofern die Verdünnung der gebrauchsfertigen Lösung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2° bis 8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml oder 4 ml Lösung in Klarglasampullen mit Sollbruchstelle (One-Point-Cut).

Die Ampullen sind in einem Liner verpackt. Der Liner ist in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

5, 10 oder 25 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Vor der Verwendung ist das Arzneimittel visuell zu überprüfen. Das Arzneimittel darf nicht verwendet werden, wenn sichtbare Anzeichen einer Qualitätsverschlechterung (z. B. Partikel oder Verfärbung) erkennbar sind.

Nach dem Öffnen der Ampulle ist das Arzneimittel sofort anzuwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Ondansetron Kalceks darf nicht autoklaviert werden.

Kann mit den folgenden intravenösen Infusionslösungen verdünnt werden:

- Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %),
- Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %),
- Mannitol-Lösung 100 mg/ml (10 %),
- Ringerlösung,
- Kaliumchlorid-Lösung 3 mg/ml (0,3 %) und Natriumchlorid-Lösung 9 mg/ml (0,9 %),
- Kaliumchlorid-Lösung 3 mg/ml (0,3 %) und Glucose-Lösung 50 mg/ml (5 %),
- Ringer-Laktat-Lösung.

Ondansetron Kalceks ist nachweislich mit Polypropylen (PP)-Spritzen, Typ-I-Glasflaschen, Infusionsbeuteln aus Polyethylen (PE), Polyvinylchlorid (PVC) und Ethylvinylacetat (EVA) sowie PVC- und PE-Schläuchen kompatibel, wenn es mit den oben genannten Infusionslösungen verdünnt wird. Unverdünnte Ondansetron Kalceks Injektions-/Infusionslösung hat sich als kompatibel mit PP-Spritzen erwiesen.

Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln

Ondansetron kann als langsame intravenöse Injektion (mit 1 mg/Stunde) verabreicht werden. Die folgenden Arzneimittel können über das Y-Stück des Ondansetron-Infusionssets für

Ondansetron-Konzentrationen von 16-160 Mikrogramm/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

- Cisplatin
- 5-Fluorouracil
- Carboplatin
- Etoposid
- Ceftazidim
- Cyclophosphamid
- Doxorubicin
- Dexamethason

7. INHABER DER ZULASSUNG

AS "Kalceks"
Krustpils iela 71E
1057 Rīga
Lettland

Mitvertrieb:

Grindeks Kalceks Deutschland GmbH
Thaerstraße 4a
47533 Kleve
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7001950.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

7 Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

06/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig