

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron Noridem 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält jeweils Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat in einer Menge, die 2 mg Ondansetron entspricht.

Jede 2 ml Ampulle enthält 4 mg Ondansetron.

Jede 4 ml Ampulle enthält 8 mg Ondansetron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 0,313 mmol (7,2 mg) Natrium pro 2-ml Ampulle.

Dieses Arzneimittel enthält 0,626 mmol (14,4 mg) Natrium pro 4-ml Ampulle.

-

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

Ondansetron ist bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen indiziert, wenn diese durch eine zytotoxische Chemotherapie oder eine Strahlentherapie induziert wurden. Ondansetron ist indiziert bei der Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

Kinder und Jugendliche

Ondansetron ist bei Kindern im Alter von ≥ 6 Monaten zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen indiziert, wenn diese durch eine Chemotherapie induziert wurden (CINV), sowie bei der Vorbeugung und Behandlung von PONV bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Durch Chemotherapie und Strahlentherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen

Erwachsene:

Das emetische Potenzial einer Krebsbehandlung unterscheidet sich je nach eingesetzten Dosen und Kombinationen der Chemo- und Strahlentherapie. Der Verabreichungsweg und die Dosis von Ondansetron sind im Bereich von 8-32 mg pro Tag flexibel und wie nachstehend beschrieben auszuwählen.

Emetische Chemotherapie und Strahlentherapie: Ondansetron kann rektal, oral (Tabletten oder Sirup), intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Bei den meisten Patienten, die mit einer emetischen Chemotherapie oder Strahlentherapie behandelt werden, sollte Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden)

oder als intramuskuläre Injektion, unmittelbar vor der Behandlung, gefolgt von 8 mg als orale Gabe 12 Stunden später, gegeben werden.
Dieses Arzneimittel ist jedoch nur zur Injektion.

Zum Schutz vor einer verzögerten oder verlängerten Emesis nach den ersten 24 Stunden, sollte die orale oder rektale Behandlung mit Ondansetron für bis zu 5 Tage weitergeführt werden.

Stark emetische Chemotherapie: Patienten, die eine stark emetische Chemotherapie wie z. B. hochdosiertes Cisplatin erhalten, kann Ondansetron entweder oral, rektal, intravenös oder intramuskulär gegeben werden.

Es wurde gezeigt, dass Ondansetron in den ersten 24 Stunden der Chemotherapie bei den folgenden Dosierungsschemata gleichermaßen wirksam ist:

- Eine einzelne Dosis von 8 mg durch langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskuläre Injektion unmittelbar vor der Chemotherapie.
- Eine Dosis von 8 mg durch langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskuläre Injektion unmittelbar vor der Chemotherapie, gefolgt von zwei weiteren intravenösen Injektionen (über nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskulären 8-mg-Dosen in Abständen von zwei bis vier Stunden oder durch eine kontinuierliche Infusion von 1 mg/Stunde für bis zu 24 Stunden.
- Eine maximale anfängliche intravenöse Dosis von 16 mg, verdünnt in 50-100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionsflüssigkeit (siehe Abschnitt 6.6), die unmittelbar vor der Chemotherapie über mindestens 15 Minuten infundiert werden. Nach der anfänglichen Ondansetron-Dosis können zwei weitere intravenöse Injektionen (über nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskuläre 8-mg-Dosen in Abständen von vier Stunden verabreicht werden.

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

Die Auswahl des Dosierungsschemas muss anhand der Schwere der emetischen Komplikation bestimmt werden.

Die Wirksamkeit von Ondansetron kann bei einer stark emetischen Chemotherapie durch die zusätzliche Gabe einer einzelnen intravenösen Dosis von 20 mg Dexamethasonnatriumphosphat vor der Chemotherapie verstärkt werden.

Zum Schutz vor einer verzögerten oder verlängerten Emesis nach den ersten 24 Stunden sollte die orale oder rektale Behandlung mit Ondansetron bis zu 5 Tage lang nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche:

CINV bei Kindern im Alter von ≥ 6 Monaten und bei Jugendlichen

Die Dosis bei CINV kann basierend auf der Körperoberfläche (KOF) oder dem Gewicht berechnet werden – siehe weiter unten. In klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen wurde Ondansetron als intravenöse Infusion, verdünnt in 25 bis 50 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung, über nicht weniger als 15 Minuten gegeben. Eine auf dem Gewicht basierende Dosierung resultiert in höheren Gesamttagesdosen, verglichen mit einer auf der KOF basierenden Dosierung (Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron zur Injektion sollte in einer 5 %-igen Glukoselösung oder einer 0,9 %-igen Kochsalzlösung oder in einer anderen kompatiblen Infusionsflüssigkeit verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6) und über nicht weniger als 15 Minuten intravenös infundiert werden.

Es gibt keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien über die Anwendung von Ondansetron bei der Vorbeugung von verzögertem oder verlängertem CINV. Es gibt keine Daten aus kontrollierten Studien über die Anwendung von Ondansetron bei Kindern bei Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie induziert wurden.

Dosierung anhand der KOF:

Ondansetron sollte direkt vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 5 mg/m^2 verabreicht werden. Die intravenöse Einzeldosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Eine orale Dosisgabe kann 12 Stunden später beginnen und kann für bis zu 5 Tage fortgesetzt werden (Tabelle 1).

Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als geteilte Dosen) darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 1: Auf der KOF basierende Dosierung bei Chemotherapie – Kinder im Alter von > 6 Monaten und Jugendliche

KOF	Tag 1 ^(a,b)	Tage 2–6 ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 i.v. plus 2 mg Sirup nach 12 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m^2 i.v. plus 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 oder 8 mg i.v. plus 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 Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als geteilte Dosen) darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Dosierung anhand des Körpergewichts:

Eine auf Gewicht basierende Dosisgabe resultiert in höheren Gesamttagesdosen verglichen mit einer auf der KOF basierende Dosisgabe (Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron sollte direkt vor einer Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von $0,15 \text{ mg/kg}$ verabreicht werden. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Zwei weitere intravenöse Dosen können in 4-Stunden-Intervallen gegeben werden. Eine orale Dosisgabe kann 12 Stunden später beginnen und kann für bis zu 5 Tage fortgesetzt werden (Tabelle 2). Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als geteilte Dosen) darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 2: Auf Gewicht basierende Dosierung bei Chemotherapie – Kinder im Alter von ≥ 6 Monaten und Jugendliche

Gewicht	Tag 1 ^(a,b)	Tage 2–6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Bis zu 3 Dosen zu $0,15 \text{ mg/kg}$ alle 4 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden

> 10 kg Bis zu 3 Dosen zu 0,15 mg/kg alle 4 4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden
Stunden

a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

b Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als geteilte Dosen) darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten:

Bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren kann das normale Dosierungsschema 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 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 mindestens 15 Minuten infundiert werden. Nach der initialen Dosis können 2 weitere Dosen á 8 mg, über 15 Minuten infundiert und im Abstand von mindestens 4 Stunden, gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Anpassung der Dosis, der Dosierungshäufigkeit oder Änderung des Verabreichungsweges erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant erhöht. Bei solchen Patienten sollte eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg Ondansetron nicht überschritten werden. Daher wird eine parenterale oder orale Verabreichung empfohlen.

Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Stoffwechsel

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Stoffwechsel unverändert. Folglich führt eine wiederholte Dosisgabe bei diesen Patienten nicht zu anderen Wirkstoffspiegeln als bei der übrigen Bevölkerung. Es ist keine Änderung der Tagesdosis oder der Dosierungshäufigkeit erforderlich.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV):

Erwachsene: Zur Vorbeugung von PONV kann Ondansetron oral oder durch intravenöse oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Ondansetron kann bei der Einleitung einer Narkose als einzelne Dosis von 4 mg durch intramuskuläre oder langsame intravenöse Injektion verabreicht werden.

Zur Behandlung von bestehender PONV wird die Gabe einer einzelnen Dosis von 4 mg durch intramuskuläre oder langsame intravenöse Injektion empfohlen.

Kinder und Jugendliche

PONV bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat und Jugendlichen

Zur Vorbeugung von PONV bei pädiatrischen Patienten, bei denen eine chirurgische Operation unter allgemeiner Anästhesie durchgeführt wird, kann eine Einzeldosis von Ondansetron über eine langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) bei einer Dosis von 0,1 mg/kg bis zu einem Maximum von 4 mg entweder vor oder nach der Einleitung der Anästhesie verabreicht werden.

Zur Behandlung von PONV nach einer chirurgischen Operation bei pädiatrischen Patienten, bei denen die Operation unter allgemeiner Anästhesie durchgeführt wurde, kann eine Einzeldosis von Ondansetron über eine langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) bei einer Dosis von 0,1 mg/kg bis zu einem Maximum von 4 mg verabreicht werden.

Es gibt keine Daten über die Anwendung von Ondansetron bei der Behandlung von PONV bei Kindern im Alter unter 2 Jahren.

Ältere Patienten: Die Erfahrungen mit Ondansetron zur Vorbeugung und Behandlung von PONV bei älteren Patienten sind begrenzt. Ondansetron wird jedoch von chemotherapeutisch behandelten Patienten über 65 Jahren gut toleriert.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Eine Änderung der Tagesdosis, der Dosierungshäufigkeit oder des Verabreichungsweges ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen ist die Clearance von Ondansetron signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant verlängert. Bei diesen Patienten darf eine Gesamttagesdosis von 8 mg nicht überschritten werden. Daher wird eine parenterale oder orale Verabreichung empfohlen.

Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Stoffwechsel: Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Stoffwechsel unverändert. Folglich führt eine wiederholte Dosisgabe bei diesen Patienten nicht zu anderen Wirkstoffspiegeln als bei der übrigen Bevölkerung. Es ist keine Änderung der Tagesdosis oder der Dosierungshäufigkeit erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

Aufgrund von Berichten über starken Blutdruckabfall und Bewusstseinsverlust bei Anwendung von Ondansetron zusammen mit Apomorphinhydrochlorid ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegenüber anderen ausgewählten 5HT₃-Rezeptor-Antagonisten zeigten, wurde von Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Erkrankungen der Atemwege sind symptomatisch zu behandeln und Kliniker sollten sie als Vorboten von Überempfindlichkeitsreaktionen besonders beachten.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall (siehe Abschnitt 5.1). Außerdem wurden bei Patienten, die Ondansetron erhielten, nach der Markteinführung 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.

Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Anwendung von Ondansetron korrigiert werden.

Nach der Markteinführung wurde über Fälle eines serotonergen Syndroms (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Veränderungen) bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI) und Serotonin-Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmern (SNRI)) berichtet. Wenn eine gemeinsame Behandlung mit Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch erforderlich sein sollte, wird eine geeignete Überwachung des Patienten empfohlen.

Da bekannt ist, dass Ondansetron die Passagezeit durch den Dickdarm verlängert, müssen Patienten mit Symptomen eines subakuten Darmverschlusses nach der Verabreichung überwacht werden.

Aufgrund der derzeit geringen Erfahrung mit der Anwendung von Ondansetron bei Herzpatienten ist Ondansetron mit Vorsicht anzuwenden, wenn es zusammen mit Anästhetika an Patienten verabreicht wird, die Arrhythmien oder Erregungsleitungsstörungen aufweisen oder die mit Antiarrhythmika oder Betablockern behandelt werden.

Bei Patienten mit adenotonsillärer Operation können bei der Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron okkulte Blutungen überdeckt werden. Deshalb müssen diese Patienten nach der Gabe von Ondansetron sorgfältig überwacht werden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ampulle, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche:

Kinder und Jugendliche, die Ondansetron gemeinsam mit hepatotoxischen chemotherapeutischen Wirkstoffen erhalten, sind hinsichtlich einer eingeschränkten Leberfunktion engmaschig zu überwachen.

CINV

Beim Berechnen der Dosis auf einer mg/kg-Basis und beim Verabreichen von drei Dosen in 4-Stunden-Intervallen ist die Gesamttagesdosis höher als bei Gabe einer Einzeldosis von 5 mg/m² gefolgt von einer oralen Dosis. Die Vergleichswirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Dosisregime wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Ein Vergleich zwischen Studien zeigt eine ähnliche Wirksamkeit für beide Regime (Abschnitt 5.1).

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. In speziellen Studien wurde gezeigt, dass Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lidocain, Thiopental oder Propofol eingeht.

Ondansetron wird von mehreren Cytochrom-P-450-Enzymen der Leber abgebaut: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Aufgrund der zahlreichen Stoffwechselenzyme, die Ondansetron abbauen können, wird die Hemmung oder eingeschränkte Aktivität eines Enzyms (z. B. genetisch bedingter CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert und sollte zu einer geringen oder gar keiner Änderung der Gesamt-Clearance oder der benötigten Dosis von Ondansetron führen.

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). Die Anwendung von Ondansetron mit die QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln kann die QT-Zeit zusätzlich verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthracycline (wie Doxorubicin, Daunorubicin) oder Trastuzumab), Antibiotika (wie Erythromycin), Antimykotika (wie Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablocker (wie Atenolol oder Timolol) kann das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI): In der Post-Marketing-Berichtserfassung wurde über Fälle eines serotonergen Syndroms (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Veränderungen) bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRI und SNRI) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Apomorphin: Aufgrund von Berichten über starken Blutdruckabfall und Bewusstseinsverlust bei Anwendung von Ondansetron zusammen mit Apomorphinhydrochlorid ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert.

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin: Bei Patienten, die mit starken CYP3A4-Induktoren (d. h. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) behandelt wurden, war die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Blutkonzentration von Ondansetron erniedrigt.

Tramadol: Daten aus kleineren Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron den analgetischen Effekt von Tramadol herabsetzen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen.

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.

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

Stillzeit

Studien haben gezeigt, dass Ondansetron in die Milch von säugenden Tieren übergeht. Es wird daher empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Informationen über die Wirkung von Ondansetron auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Bei psychomotorischen Tests beeinträchtigt Ondansetron weder die Leistungsfähigkeit noch ruft es eine Sedierung hervor. Von den pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs Ondansetron kann eine nachteilige Wirkung auf diese Fähigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben.

Die Häufigkeiten werden 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 unbekannt (kann anhand der vorliegenden Daten nicht bestimmt werden).

Sehr häufige, häufige und gelegentlich auftretende Ereignisse wurden generell aus Daten von klinischen Studien bestimmt.

Die Inzidenz bei Placebo wurde einbezogen. Seltene und sehr seltene Ereignisse wurden generell aus Einzeldaten nach der Markteinführung bestimmt.

Die nachfolgenden Häufigkeiten wurden unter Standarddosierung mit Ondansetron ermittelt. Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen war mit dem bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungsprofil vergleichbar.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Unmittelbare, manchmal schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidalen Reaktionen wie Dystonie-Reaktionen, okulogyre Krise und Dyskinesien)¹

Selten: Schwindelgefühl vorwiegend bei schneller i.v.-Verabreichung

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) bei intravenöser Verabreichung.

Sehr selten:

Vorübergehende Sehstörungen, vorwiegend bei i. v.-Verabreichung²

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Arrhythmie, Brustschmerzen mit oder ohne Depression der ST-Strecke, Bradykardie.

Selten: Verlängerung des QT-Intervalls (einschließlich Torsade de Pointes).

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl oder Flush.

Gelegentlich: Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Verstopfung.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatische Erhöhung der Leberfunktionswerte.³

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Reaktionen an der Einstichstelle.

1. Ohne nachweisliche dauerhafte klinische Folgen

2. In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten zurück. Die meisten Patienten wurden mit Chemotherapeutika behandelt, einschließlich Cisplatin. Die Ursache von einigen der berichteten Fälle von vorübergehender Blindheit war kortikalen Ursprungs.

3 Diese Nebenwirkungen traten üblicherweise bei Patienten auf, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhalten hatten.

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 Zeichen

Es gibt begrenzte Erfahrungen einer Überdosierung von Ondansetron. In der Mehrzahl der Fälle waren die Symptome ähnlich denen, die bereits bei Patienten berichtet wurden, die die empfohlenen Dosen erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Erscheinungsformen, die berichtet wurden, schließen Sehstörungen, schwere Verstopfung, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block zweiten Grades ein.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall. Im Falle einer 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).

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen Ondansetron, daher ist in allen Fällen eines Verdachts auf Überdosierung dementsprechend eine symptomatische und unterstützende Therapie zu geben.

Die weitere Behandlung sollte so erfolgen, wie es klinisch angezeigt oder, sofern verfügbar, vom nationalen Giftzentrum empfohlen wird.

Die Anwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosierung mit Ondansetron wird nicht empfohlen, da es aufgrund der anti-emetischen Wirkung von Ondansetron selbst unwahrscheinlich ist, dass die Patienten auf diese Behandlung ansprechen.

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 wirksamer, sehr selektiver 5HT₃-Rezeptorantagonist. Der genaue Wirkmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und Strahlentherapie könnten die Freisetzung von 5HT im Dünndarm verursachen, worauf durch die Aktivierung vagaler Afferenzen über 5HT₃-Rezeptoren Brechreiz ausgelöst wird. Ondansetron blockiert das Auslösen dieses Brechreizes. Die Aktivierung vagaler Afferenzen könnte auch zur Freisetzung von 5HT in der Area postrema führen, die sich am Boden des vierten Ventrikels befindet, was zudem den Brechreiz durch einen zentralen Mechanismus fördern könnte. Folglich beruht die Wirkung von Ondansetron bei der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder eine Strahlentherapie ausgelöst wurden, wahrscheinlich auf einem Antagonismus von 5HT₃-Rezeptoren auf Neuronen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem. Die Wirkmechanismen bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen sind nicht bekannt, es ist jedoch möglich, dass es sich dabei um die gleichen Signalwege handelt wie bei der durch zytotoxische Therapeutika ausgelösten Übelkeit und Erbrechen.

Ondansetron führt nicht zu einer Änderung der Prolaktinplasmaspiegel.

Die Funktion von Ondansetron bei dem durch Opiate induzierten Brechreiz ist derzeit noch nicht bekannt.

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Mofloxacin) kontrollierten Crossover-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 Änderung (Obergrenze des 90%-KI) des QTcF-Intervalls (Fridericia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 19,6 msec (21,5 msec). Bei der niedrigeren getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90%-KI) des QTcF-Intervalls (Fridericia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 5,8 msec (7,8 msec). In dieser Studie wurden keine QTcF-Intervalle von über 480 msec und keine Verlängerung des QTcF-Intervalls von über 60 msec gemessen. Bei den mittels Elektrokardiogramm gemessenen PR- bzw. QRS-Intervallen traten keine signifikanten Änderungen auf.

Kinder und Jugendliche

CINV

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei der Kontrolle von durch eine Chemotherapie gegen ein Karzinom induzierter Emesis und Übelkeit wurde in einer doppelblinden randomisierten Studie bei 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren untersucht (S3AB3006). An den Tagen der Chemotherapie, erhielten die Patienten entweder Ondansetron 5 mg/m² intravenös und Ondansetron 4 mg oral nach 8-12 Stunden oder Ondansetron 0,45 mg/kg intravenös und Placebo oral nach 8-12 Stunden. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen für 3 Tage zweimal täglich 4 mg Ondansetron-Sirup. Eine vollständige Kontrolle der Emesis am härtesten Tag der Chemotherapie betrug 49 % (5 mg/m² intravenös und Ondansetron 4 mg oral) bzw. 41 % (0,45 mg/kg intravenös und Placebo oral). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen für 3 Tage zweimal täglich 4 mg Ondansetron-Sirup. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Eine doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studie (S3AB4003) bei 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren zeigte eine vollständige Kontrolle der Emesis am härtesten Tag der Chemotherapie bei:

- 73 % der Patienten, wenn Ondansetron intravenös bei einer Dosis von 5 mg/m² gemeinsam mit 2-4 mg Dexamethason oral verabreicht wurde
- 71 % der Patienten, wenn Ondansetron an den Tagen der Chemotherapie als Sirup bei einer Dosis von 8 mg + 2-4 mg Dexamethason oral verabreicht wurde.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen für 2 Tage zweimal täglich 4 mg Ondansetron-Sirup. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Die Wirksamkeit von Ondansetron wurde bei 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten in einer unverblindeten, nicht-vergleichenden, einarmigen Studie (S3A40320) verglichen. Alle Kinder erhielten drei Dosen zu 0,15 mg/kg von intravenös verabreichtem Ondansetron, verabreicht 30 Minuten vor dem Beginn der Chemotherapie und dann nach 4 und 8 Stunden nach der ersten Dosis. Eine vollständige Kontrolle der Emesis wurde bei 56 % der Patienten erreicht.

Eine andere unverblindete, nicht-vergleichende, einarmige Studie (S3A239) untersuchte die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg Ondansetron gefolgt von zwei oralen Dosen von Ondansetron zu 4 mg bei Kindern im Alter von < 12 Jahren und 8 mg bei Kindern im Alter von ≥ 12 Jahren (Gesamtzahl der Kinder n = 28). Eine vollständige Kontrolle der Emesis wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

PONV

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis von Ondansetron bei der Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach einer chirurgischen Operation wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten (post-konzeptuelles Alter ≥ 44 Wochen, Gewicht ≥ 3 kg) untersucht. Die untersuchten Probanden wurden eingeteilt, sich einer elektiven chirurgischen Operation unter allgemeiner Anästhesie zu unterziehen, und hatten einen ASA-Status ≤ III. Eine Einzeldosis von Ondansetron 0,1 mg/kg wurde innerhalb von fünf Minuten nach Einleitung der Anästhesie verabreicht. Der Anteil an Probanden, bei denen zumindest eine emetische Episode während des 24-stündigen Untersuchungszeitraumes auftrat, war bei Patienten unter Placebo höher als bei denen, die Ondansetron erhielten (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Vier doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien wurden bei 1469 männlichen und weiblichen Patienten (im Alter von 2 bis 12 Jahren) durchgeführt, die eine allgemeine Anästhesie erhielten. Die Patienten wurden zufällig ausgewählt, entweder Einzeldosen von intravenös verabreichtem Ondansetron (0,1 mg/kg bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von 40 kg oder weniger, 4 mg bei pädiatrischen Patienten mit einem Gewicht von mehr als 40 kg; Anzahl der Patienten = 735) oder Placebo (Anzahl der Patienten = 734) zu erhalten. Das Arzneimittel wurde über mindestens 30 Sekunden verabreicht, direkt vor oder nach der Einleitung der Anästhesie. Ondansetron war signifikant stärker wirksam als Placebo bei der Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Vorbeugung und Behandlung von PONV bei pädiatrischen Patienten – Ansprechen auf die Behandlung über 24 Stunden

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo	p-Wert
S3A380	CR	58	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	51	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	keine Nausea	54	51	0,004
S3GT11	keine Emesis	50	47	0,004

CR = keine emetischen Episoden, Rettung oder Absetzen

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ondansetron wird nach oraler Verabreichung passiv und vollständig im Gastrointestinaltrakt aufgenommen und es kommt zu einem First-Pass-Effekt. Die Plasmaspitzenkonzentrationen von ungefähr 30 ng/ml werden bei einer 8-mg-Dosis nach ungefähr 1,5 Stunden erreicht. Bei höheren Dosen als 8 mg ist die Zunahme der systemischen Exposition von Ondansetron überproportional; dies kann auf einem geringeren First-Pass-Effekt bei höheren oralen Dosen beruhen. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei gesunden männlichen Probanden beträgt nach Verabreichung einer einzelnen 8 mg Tablette ungefähr 55 bis 60 %. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung wird durch Nahrungsmittel leicht erhöht, von Antazida jedoch nicht beeinflusst. Studien mit gesunden, freiwilligen, älteren Probanden zeigten einen leichten, klinisch jedoch unbedeutenden altersabhängigen Anstieg sowohl der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) als auch der Halbwertszeit (5 Stunden) von Ondansetron.

Die Disposition von Ondansetron ist nach oraler, intramuskulärer und intravenöser Dosierung ähnlich und zeigt eine terminale Halbwertszeit von ungefähr 3 Stunden und ein Steady-State-Verteilungsvolumen von ungefähr 140 Litern. Die systemische Exposition von Ondansetron ist nach intramuskulärer und intravenöser Verabreichung äquivalent.

Eine über 5 Minuten gegebene intravenöse 4 mg-Infusion führt zu Plasmaspitzenkonzentrationen von ungefähr 65 ng/ml. Nach intramuskulärer Verabreichung von Ondansetron werden innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion Plasmaspitzenkonzentrationen von ungefähr 25 ng/ml erreicht.

Nach der Verabreichung von Ondansetron als Suppositorium ist Ondansetron 15 bis 60 Minuten nach der Dosierung im Plasma nachweisbar. Die Konzentrationen steigen im Wesentlichen linear, bis normalerweise 6 Stunden nach Dosierung Spitzenkonzentrationen von 20-30 ng/ml erreicht werden. Die Plasmakonzentrationen fallen danach ab, aufgrund der fortgesetzten Aufnahme von Ondansetron jedoch mit einer langsameren Rate als nach oraler Dosierung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ondansetron aus dem Suppositorium ist ungefähr 60 % und nicht geschlechtsspezifisch. Die Halbwertszeit der Eliminationsphase nach Verabreichung eines Suppositoriums wird durch die Aufnahmerate für Ondansetron und nicht die systemische Clearance bestimmt und beträgt ungefähr 6 Stunden. Frauen zeigen im Vergleich zu Männern eine geringfügig, klinisch unbedeutende, verlängerte Halbwertszeit.

Ondansetron wird nicht in hohem Maße an Protein gebunden (70-76 %). Ondansetron wird überwiegend durch mehrere Enzymwege in der Leber aus dem Kreislauf entfernt. Weniger als 5% der aufgenommenen Dosis wird unverändert über den Urin ausgeschieden. Der Mangel des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron werden durch wiederholte Dosierungen nicht verändert.

Bestimmte Patientengruppen

Geschlecht

Für die Disposition von Ondansetron wurden geschlechtsspezifische Unterschiede gezeigt, wobei Frauen nach einer oralen Dosis eine größere Aufnahmerate und -menge sowie eine geringere systemische Clearance und ein geringeres Verteilungsvolumen (angepasst nach Gewicht) aufweisen.

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

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten (n = 19), bei denen eine chirurgische Operation durchgeführt wurde, war die bezüglich des Gewichts normalisierte Clearance annähernd 30 % langsamer als bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten (n = 22), jedoch vergleichbar zu Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren. Es wurde berichtet, dass die Halbwertszeit in der Gruppe von Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten durchschnittlich 6,7 Stunden betrug verglichen mit 2,9 Stunden bei Patienten in den Altersbereichen von 5 bis 24 Monaten und 3 bis 12 Jahren. Die Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter in der Gruppe von Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten kann teilweise durch den höheren Prozentsatz an Gesamtkörperwasser bei Neugeborenen und Kleinkindern und durch das größere Verteilungsvolumen von wasserlöslichen Arzneimitteln wie Ondansetron erklärt werden.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren, bei denen eine elektive chirurgische Operation mit allgemeiner Anästhesie durchgeführt wurde, waren die absoluten Werte sowohl der Clearance als auch des Verteilungsvolumens von Ondansetron im Vergleich zu Werten bei erwachsenen Patienten reduziert. Beide Parameter nahmen in linearer Weise mit dem Gewicht zu, und im Alter von 12 Jahren näherten sich die Werte denen von jungen Erwachsenen an. Wenn die Werte von Clearance und Verteilungsvolumen bezüglich des Körpergewichts normalisiert wurden, waren die Werte für diese Parameter ähnlich zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen. Bei pädiatrischen Patienten kompensiert die Anwendung einer auf Gewicht basierenden Dosierung altersbezogene Änderungen und ist wirksam bei der Normalisierung der systemischen Exposition.

Bei 428 Probanden (Karzinompatienten, Patienten mit einer chirurgischen Operation und gesunden Freiwilligen) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren wurde eine pharmakokinetische Populationsanalyse nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron durchgeführt. Basierend auf dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Dosierung bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar zu Erwachsenen, mit der Ausnahme von Kleinkindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Volumen hing vom Alter ab und war bei Erwachsenen geringer als bei Kleinkindern und Kindern. Die Clearance hing vom Gewicht ab, jedoch nicht vom Alter, mit der Ausnahme von Kleinkindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Aufgrund der geringen Anzahl an untersuchten Probanden in dieser Altersgruppe ist es schwierig, daraus zu schließen, ob es eine zusätzliche Reduktion der Clearance abhängig vom Alter bei Kleinkindern im Alter von 1 bis 4 Monaten gab oder ob einfach eine inhärente Variabilität existierte. Da Patienten im Alter von weniger als 6 Monaten bei PONV nur eine Einzeldosis erhalten, ist eine verminderte Clearance wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

Ältere Patienten

Frühe Phase-I-Studien bei gesunden älteren Probanden 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).

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 15-60 ml/min) sind nach der IV Verabreichung von Ondansetron sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen verringert, was zu einem geringfügigen, klinisch jedoch unbedeutenden Anstieg der Eliminationshalbwertszeit (5,4 Stunden) führt. In einer Studie mit Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die eine regelmäßige Hämodialyse benötigten und zwischen Dialysegängen untersucht wurden, wurde gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Ondansetron nach intravenöser Verabreichung im Wesentlichen unverändert war.

Einschränkung der Leberfunktion

Nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Dosierung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich verringert, wobei die Eliminationshalbwertszeit verlängert (15-32 Stunden) ist und die orale Bioverfügbarkeit aufgrund des geringeren präsystemischen Stoffwechsels fast 100 % erreicht. Die Pharmakokinetik von Ondansetron bei Verabreichung als Suppositorium wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Keine zusätzlichen relevanten Daten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat 2 H₂O
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ondansetron Injektionslösungen dürfen nicht in derselben Spritze oder Infusionsflasche mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden. Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 erwähnten Arzneimittel.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Glasampullen: 2 Jahre
Kunststoffampullen, einzeln in einer Aluminium-Blisterfolie verpackt: 2 Jahre
Kunststoffampullen, in einem Schutzbeutel verpackt: 2 Jahre
Nach dem Öffnen des Schutzbeutels, Inhalt innerhalb von 4 Monaten verwenden.

Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität nach dem Öffnen wurde für 24 Stunden bei Lagerung bei 25 °C und 36 Stunden bei Lagerung im Kühlschrank (2-8 °C) nachgewiesen. Verdünnungen von Ondansetron zur Injektion in kompatiblen intravenösen Infusionsflüssigkeiten sind unter normalen Beleuchtungsbedingungen oder Tageslicht mindestens 24 Stunden stabil, sodass während der Infusion keine Maßnahmen zum Schutz vor Licht ergriffen werden müssen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort eingesetzt werden, es sei denn, die beim Öffnen oder Verdünnen verwendete Methode schließt die Gefahr einer mikrobiologischen Kontamination aus. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen nach dem Öffnen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Im Blow-Fill-Seal-Verfahren hergestellte 2 ml oder 4 ml Polypropylenampullen mit Twist-Off-Deckel oder klare, farblose Glasampullen (Typ I; Ph.Eur.).

Die Kunststoffampullen sind einzeln in Blisterpackungen aus Aluminiumfolie verpackt und befinden sich in Kartons. Alternativ sind 5 Kunststoffampullen in einem Schutzbeutel verpackt und befinden sich in Kartons.

Die Glasampullen befinden sich in Kunststoffbehältern im Karton.

Packungen mit 5 Glasampullen oder 5, 10 und 50 Kunststoffampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ondansetron darf nicht im Autoklaven sterilisiert werden.

Kompatibilität mit intravenösen Flüssigkeiten

Ondansetron zur Injektion darf nur mit den folgenden empfohlenen Infusionslösungen gemischt werden:

Verdünnungsmittel	Resultierende Konzentration von Ondansetron
Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion, BP, 0,9 %	0,16 mg/ml
Glukoselösung zur intravenösen Infusion, BP, 5 Gew.-%	0,16 mg/ml
Mannitollösung zur intravenösen Infusion, BP, 10 Gew.-%	0,16 mg/ml
Kaliumchloridlösung 0,3 Gew.-% und Natriumchloridlösung 0,9 Gew.-% zur intravenösen Infusion, BP	0,16 mg/ml
Kaliumchloridlösung 0,3 Gew.-% und Glukoselösung 5 Gew.-% zur intravenösen Infusion, BP	0,16 mg/ml
Ringerlösung zur intravenösen Infusion	0,16 mg/ml

Nach den Regeln für die ordnungsgemäße Herstellung von Pharmazeutika sollten Verdünnungen von Ondansetron zur Injektion mit intravenösen Flüssigkeiten zum Zeitpunkt der Infusion zubereitet werden. Es wurde jedoch gezeigt, dass Verdünnungen von Ondansetron in Polyethylenflaschen mit den folgenden intravenösen Infusionsflüssigkeiten bei Raumtemperatur (25±2 °C) 24 Stunden oder im Kühlschrank (2-8 °C) 36 Stunden lang stabil sind.

Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln:

Ondansetron kann durch intravenöse Infusion, z. B. über einen Infusionsbeutel oder eine Spritzenpumpe, mit einer Geschwindigkeit von 1 mg/Stunde verabreicht werden. Die nachfolgend aufgeführten Arzneimittel können über die Y-Schnittstelle eines Infusionssets verabreicht werden. Dies gilt für Ondansetron-Konzentrationen von 16 bis 160 µg/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml).

Cisplatin:

Konzentrationen bis zu 0,48 mg/ml (z. B. 240 mg in 500 ml), verabreicht über eine bis acht Stunden.

5-Fluorouracil:

Konzentrationen bis zu 0,8 mg/ml (z. B. 2,4 g in 3 l oder 400 mg in 500 ml), verabreicht mit einer Geschwindigkeit von mindestens 20 ml pro Stunde (500 ml pro 24 Stunden). Höhere Konzentrationen an 5-Fluorouracil können eine Ausfällung von Ondansetron verursachen. Die 5-Fluorouracil-Infusionslösung kann zusätzlich zu anderen kompatiblen Inhaltsstoffen bis zu 0,045% w/v Magnesiumchlorid 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), verabreicht über zehn Minuten bis zu eine Stunde.

Etoposid:

Konzentrationen im Bereich von 0,14 mg/ml bis 0,25 mg/ml (z. B. 72 mg in 500 ml bis 250 mg in 1 l), verabreicht über dreißig Minuten bis zu eine Stunde.

Ceftazidim:

Dosen im Bereich von 250 mg bis 2000 mg, gemäß den Herstellerempfehlungen mit Wasser für Injektionszwecke BP rekonstituiert (z. B. 2,5 ml für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim) und über ungefähr 5 Minuten als intravenöse Bolusinjektion verabreicht.

Cyclophosphamid:

Dosen im Bereich von 100 mg bis 1 g, gemäß den Herstellerempfehlungen mit Wasser für Injektionszwecke BP rekonstituiert (5 ml pro 100 mg Cyclophosphamid) und über ungefähr fünf Minuten als intravenöse Bolusinjektion verabreicht.

Doxorubicin:

Dosen im Bereich von 10-100 mg, gemäß den Herstellerempfehlungen mit Wasser für Injektionszwecke BP rekonstituiert (5 ml pro 10 mg Doxorubicin) und über ungefähr fünf Minuten als intravenöse Bolusinjektion verabreicht.

Dexamethason:

Dexamethasonnatriumphosphat 20 mg kann als langsame intravenöse Injektion über 2-5 Minuten über das Y-Stück eines Infusionssets verabreicht werden, durch das über ungefähr 15 Minuten 8 oder 32 mg Ondansetron, verdünnt in 50-100 ml einer kompatiblen Infusionsflüssigkeit, abgegeben werden. Die Kompatibilität zwischen Dexamethasonnatriumphosphat und Ondansetron wurde nachgewiesen, weshalb diese Arzneimittel durch dasselbe Infusionsset verabreicht werden können, was zu Konzentrationen von 32 µg bis 2 mg/ml Dexamethasonnatriumphosphat und 8 µg bis 1 mg/ml Ondansetron führt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Noridem Enterprises Ltd
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Office 115, 1065
Nikosia
Zypern

Mitvertrieb:
DEMO Pharmaceuticals GmbH
Airport Business Center
Am Söldnermoos 17
D-85399 Hallbergmoos
Tel: 0811-555445-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

69851.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.10.2009 / 11.05.2017

10. STAND DER INFORMATION

19/05/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig