

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron dura 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Ondansetron (als Hydrochlorid-Dihydrat).

1 Ampulle zu 2 ml enthält 4 mg Ondansetron.
1 Ampulle zu 4 ml enthält 8 mg Ondansetron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung, Ampulle
Klare Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Ondansetron ist angezeigt zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytotoxischer Chemotherapie oder Strahlentherapie sowie zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen.

Kinder und Jugendliche

Ondansetron ist angezeigt zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen hervorgerufen durch Chemotherapie bei Kindern ab sechs Monaten sowie zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei Kindern ab einem Monat.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zur intravenösen Injektion oder zur intravenösen Infusion nach Verdünnung.

Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie und Strahlentherapie

Erwachsene:

Das emetogene Potential der Tumorbehandlung ist abhängig von der Dosis und der Kombination des angewendeten Chemo- und Strahlentherapieschemas. Die Art der Anwendung und die Dosis von Ondansetron sollten flexibel im Bereich von 8–32 mg pro Tag liegen und wie im Folgenden aufgeführt gewählt werden.

Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie

Patienten, die eine emetogene Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten, kann Ondansetron entweder als rektale, orale (Tablette oder Lösung zum Einnehmen) oder intravenöse Darreichungsform gegeben werden.

Bei den meisten Patienten, die eine emetogene Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten, sollten 8 mg Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) oder als intravenöse Kurzinfusion über 15 Minuten direkt vor der Chemo- oder Strahlentherapie gegeben werden, gefolgt von 8 mg oral alle 12 Stunden.

Zur Vorbeugung von verzögertem oder anhaltendem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die Behandlung mit Ondansetron oral oder rektal über bis zu 5 Tage nach jedem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

Hoch emetogene Chemotherapie

Bei Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie, z. B. hoch dosiertes Cisplatin, erhalten, kann Ondansetron entweder rektal, oral oder intravenös gegeben werden.

In den ersten 24 Stunden einer Chemotherapie erwies sich Ondansetron in den folgenden Dosierungen als gleichwirksam:

- Langsame intravenöse Injektion einer Einzeldosis von 8 mg (über nicht weniger als 30 Sekunden) unmittelbar vor der Chemotherapie.
- Langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) oder intravenöse Kurzinfusion über 15 Minuten von 8 mg unmittelbar vor der Chemotherapie, gefolgt von zwei weiteren intravenösen Injektionen (über nicht weniger als 30 Sekunden) von 8 mg im Abstand von 4 Stunden oder kontinuierlicher intravenöser Infusion mit einer Infusionsrate von 1 mg/h über bis zu 24 Stunden.
- Intravenöse Infusion einer maximalen anfänglichen Dosis von 16 mg Ondansetron verdünnt mit 50–100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen, kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) über mindestens 15 Minuten unmittelbar vor der Chemotherapie. Die initiale Ondansetron-Dosis kann von 2 zusätzlichen intravenösen Dosen von je 8 mg (über nicht weniger als 30 Sekunden) im Abstand von je 4 Stunden gefolgt werden. 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 bei hoch emetogener Chemotherapie durch die zusätzliche einmalige intravenöse Gabe von 20 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz, vor Beginn der Chemotherapie gesteigert werden.

Zur Vorbeugung von verzögertem oder anhaltendem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die rektale oder orale Anwendung von Ondansetron über bis zu

5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche

Übelkeit und Erbrechen hervorgerufen durch Chemotherapie (Chemotherapy-induced nausea and vomiting; CINV) bei Kindern ab 6 Monaten und Jugendlichen

Die Dosis bei durch Chemotherapie hervorgerufener Übelkeit und Erbrechen kann auf Grundlage der Körperoberfläche oder auf Grundlage des Körpergewichts berechnet werden (siehe unten). In klinischen Studien mit 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 Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron Injektionslösung sollte mit 5%iger Dextrose- oder 0,9%iger Natriumchloridlösung oder einer anderen kompatiblen Lösung (siehe Abschnitt 6.6) verdünnt werden und über nicht weniger als 15 Minuten infundiert werden.

Es sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Prävention von verzögerter oder prolongierter (verlängerter) Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorhanden. Ebenso sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron bei Strahlentherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Kindern vorhanden.

Dosierung nach Körperoberfläche

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 5 mg/m² verabreicht werden. Die i. v.-Einzeldosis darf 8 mg nicht überschreiten. Die Gabe von oralen Dosen kann 12 Stunden später erfolgen und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgesetzt werden (siehe Tabelle 1). Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als abgeteilte Dosen) darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1: Dosierung nach Körperoberfläche bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monate und Jugendliche

Körperoberfläche	Tag 1 (a, b)	Tag 2–6 (b)
< 0,6 m ²	Initial 5 mg/m ² i. v. plus 2 mg Ondansetron als Lösung zum Einnehmen nach 12 Stunden	Alle 12 Stunden 2 mg Ondansetron Lösung zum Einnehmen
≥ 0,6 m ² bis ≤ 1,2 m ²	Initial 5 mg/m ² i. v. plus 4 mg Ondansetron als Tablette oder Lösung zum Einnehmen nach 12 Stunden	Alle 12 Stunden 4 mg Ondansetron als Tablette oder Lösung zum Einnehmen
> 1,2 m ²	Initial 5 mg/m ² i. v. oder 8 mg i. v. plus 8 mg Ondansetron als Tablette oder Lösung zum Einnehmen nach 12 Stunden	Alle 12 Stunden 8 mg Ondansetron als Tablette oder Lösung zum Einnehmen

a. Die i. v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

b. Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als abgeteilte Dosen) darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ondansetron dura® 2 mg/ml Injektionslösung



Hinweis: Möglicherweise sind nicht alle Darreichungsformen verfügbar.

Dosierung nach Körpergewicht:

Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht werden. Die i.v.-Einzeldosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Bei Bedarf können zwei weitere i.v.-Dosen in einem Abstand von 4 Stunden verabreicht werden.

Die Gabe von oralen Dosen kann 12 Stunden später erfolgen und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgesetzt werden (siehe Tabelle 2).

Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als abgeteilte Dosen) darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Siehe Tabelle 2

Hinweis: Möglicherweise sind nicht alle Darreichungsformen verfügbar.

Ältere Patienten

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

Bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sollte die initiale intravenöse Dosis 8 mg Ondansetron nicht überschreiten. Alle intravenösen Dosen sollten verdünnt in 50–100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen, kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6.) über 15 Minuten infundiert werden. Nach der Initialdosis von 8 mg können zwei weitere intravenöse Dosen von 8 mg, infundiert über 15 Minuten, verabreicht werden; dabei muss ein Zeitabstand von mindestens 4 Stunden eingehalten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Siehe auch „Spezielle Patientengruppen“.

Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen (Post-operation nausea and vomiting; PONV)

Erwachsene

Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen

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

Eine Einzeldosis von 4 mg Ondansetron kann bei der Einleitung der Narkose langsam intravenös injiziert werden.

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen

Zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen wird die einmalige, langsame intravenöse Injektion von 4 mg Ondansetron empfohlen.

Tabelle 2: Dosierung nach Körpergewicht bei Chemotherapie – Kinder ≥ 6 Monaten und Jugendliche

Körpergewicht	Tag 1 ^(a, b)	Tag 2–6 ^(b)
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen à 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	2 mg Ondansetron als Lösung zum Einnehmen alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen à 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	4 mg Ondansetron als Tablette oder Lösung zum Einnehmen alle 12 Stunden

a. Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

b. Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als abgeteilte Dosen) darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen

Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen, kann Ondansetron in einer Einzeldosis von 0,1 mg/kg bis zu maximal 4 mg entweder vor, während oder nach Einleitung der Narkose langsam (mindestens über 30 Sekunden) intravenös injiziert werden.

Zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen unter Allgemeinnarkose bei Kindern und Jugendlichen kann Ondansetron in einer Einzeldosis von 0,1 mg/kg bis zu maximal 4 mg langsam (mindestens über 30 Sekunden) intravenös injiziert werden.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ondansetron zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei Kindern unter 2 Jahren vor.

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei älteren Patienten vor. 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, der Dosierungshäufigkeit oder Änderung des Anwendungsweges ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Ondansetron-Clearance signifikant vermindert und die Halbwertszeit im Serum signifikant verlängert. Bei solchen Patienten sollte eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg Ondansetron (oral oder intravenös) nicht überschritten werden.

Patienten, die schlechte Spartein-/Debrisoquin-Metabolisierer sind

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten, die als schlechte Spartein-/Debrisoquin-Metabolisierer eingestuft sind, nicht verändert. Folglich ist bei solchen Patienten kein Unterschied in der Exposition nach wiederholter

Gabe im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung zu erwarten. Eine Änderung der Dosis oder der Dosisfrequenz ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ondansetron, andere selektive 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (z.B. Granisetron, Dolasetron) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Aufgrund von Berichten über starken Blutdruckabfall und Bewusstseinsverlust bei Anwendung von Ondansetron zusammen mit Apomorphinhydrochlorid ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen mit anderen selektiven 5-HT₃-Antagonisten gezeigt haben. Atembeschwerden sollten symptomatisch behandelt und aufmerksam durch den Arzt überwacht werden, da Atembeschwerden Symptome einer beginnenden Überempfindlichkeitsreaktion sein können.

Aufgrund der bisher nur geringen Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron bei Herzpatienten ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Ondansetron und Anästhetika bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen oder Leitungsstörungen und bei der gleichzeitigen Anwendung mit Antiarrhythmika oder Beta-Blockern Vorsicht geboten.

Selten und überwiegend bei i.v.-Anwendung von Ondansetron wurde von vorübergehenden EKG-Veränderungen einschließlich QT-Intervall-Verlängerungen berichtet.

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 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, einschließlich Patienten mit Elektrolytstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien, Herzrhythmusstörungen, Leitungsstörungen, oder bei Patienten die mit Antiarrhythmika, Beta-Blockern, oder anderen Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls hervorrufen, behandelt werden, sollte Ondansetron mit Vorsicht angewendet werden.

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

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.

Nach Markteinführung wurde über Patienten mit einem potentiell lebensbedrohlichen Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Abweichungen und/oder gastrointestinalen Symptomen) nach der gleichzeitigen Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), und Buprenorphin) berichtet. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch gerechtfertigt ist, wird eine angemessene Überwachung des Patienten empfohlen.

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

Bei Patienten mit Rachenmandeloperationen kann die Behandlung mit Ondansetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen okkulte Blutungen maskieren. Diese Patienten sind deshalb nach Anwendung von Ondansetron sorgfältig zu überwachen.

Ondansetron sollte bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche, die Ondansetron zusammen mit hepatotoxischen Chemotherapeutika erhalten, sollten eng auf Leberfunktionsstörungen hin überwacht werden.

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen (CINV)

Bei der Dosisberechnung nach Körpergewicht und der Gabe von drei Dosen in einem 4-Stunden-Intervall ist die Tagesgesamtdosis höher als nach Gabe einer Initialdosis von 5 mg/m² gefolgt von einer oralen Dosis. In klinischen Studien wurde die Vergleichbarkeit der Wirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Dosisregime nicht untersucht. Ein Vergleich klinischer Studien zeigt eine ähnliche Wirksamkeit beider Dosisregime – siehe Abschnitt 5.1.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ondansetron dura 2 mg/ml enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml Injektionslösung, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Ondansetron die Metabolisierung von anderen Arzneimitteln, mit denen es üblicherweise

gleichzeitig angewendet wird, induziert oder hemmt. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lidocain, Thiopental oder Propofol auftreten.

Ondansetron wird über mehrere Isoenzyme des hepatischen Cytochrom-P450-Systems verstoffwechselt: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Aufgrund der verschiedenen Enzyme, die an der Verstoffwechselung von Ondansetron beteiligt sein können, wird die Hemmung oder verminderte Aktivität eines Enzyms (z. B. genetisch bedingter CYP2D6-Mangel) in der Regel durch andere Enzyme kompensiert und sollte einen nur geringen bzw. nicht relevanten Einfluss auf die Gesamt-Clearance oder die benötigte Dosis von Ondansetron haben.

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn Ondansetron zusammen mit Arzneimitteln gegeben wird, die das QT-Intervall verlängern und/oder Elektrolytstörungen verursachen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI)

Nach Markteinführung wurde bei Patienten nach der gleichzeitigen Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRI und SNRI) und Buprenorphin über das Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Abweichungen) berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Apomorphin

Schwere Nebenwirkungen wurden bei gleichzeitiger Behandlung von Ondansetron und Apomorphin berichtet. Nebenwirkungen wie Hypotension, Synkope, Bradykardie und Konvulsionen entwickelten sich 18–34 Minuten nach Administration von Apomorphin bei 3 gesunden Freiwilligen, die zuvor mit 8 mg/Tag Ondansetron für 3 Tage behandelt wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Apomorphinhydrochlorid und Ondansetron ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin

Bei Patienten, die potente CYP3A4-Induktoren (d. h. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) erhielten, waren die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Blutspiegel vermindert.

Tramadol

Daten aus klein angelegten Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron den analgetischen Effekt von Tramadol mindern 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 Trimenons der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ondansetron in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten über den Einfluss von Ondansetron auf das gestillte Kind oder die Milchbildung vor. Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron bei laktierenden Tieren in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Es wird daher empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, ihre Säuglinge nicht stillen.

Schwangerschaftstest

Der Schwangerschaftsstatus sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter vor der Behandlung mit Ondansetron festgestellt werden.

Kontrazeption

Gebärfähige Frauen sollte darüber informiert werden, dass Ondansetron zu fötalen Schädigungen während der Entwicklung führen kann. Es wird empfohlen, dass sexuell aktive Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Ondansetron und für zwei Tage nach Absetzen der Behandlung effektive Verhütungsmethoden anwenden (Methoden, die zu einer Schwangerschaftsrate kleiner als 1 % führen).

Fertilität

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

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

Ondansetron hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Ondansetron zeigte in psychomotorischen Tests keine leistungsbeeinträchtigende oder

sedierende Wirkung. Von den pharmakologischen Eigenschaften von Ondansetron kann eine nachteilige Wirkung auf diese Fähigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), 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 gemäß Indikation und Formulierung ermittelt.

Siehe Tabelle

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 Zeichen

Erfahrungen mit Überdosierungen von Ondansetron sind begrenzt. In der Mehrheit der Fälle waren die Symptome ähnlich denen, die bei Patienten berichtet wurden, die empfohlene Dosierungen erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Sehstörungen, schwere Obstipation, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block 2. Grades wurden berichtet, die in allen Fällen vollständig zurückgingen.

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

Therapie

Es gibt kein spezifisches Antidot. Bei Verdacht auf eine Überdosierung ist daher eine geeignete symptomatische und unterstützende Therapie einzuleiten.

Die Anwendung von Brechwurzel (*Ipecacuanha*) zur Behandlung einer Überdosis von Ondansetron wird nicht empfohlen, da die Patienten aufgrund der antiemetischen

Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Allergische Sofortreaktionen, manchmal schwerwiegend, einschließlich Anaphylaxie.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber anderen selektiven 5-HT₃-Rezeptorantagonisten beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich Extrapyrimalreaktionen, wie dystonische Reaktionen, krisenhafte Störungen der Okulomotorik mit Blickabweichung (Crisis oculogyris) und Dyskinesien)¹, Muskelkrämpfe.

Selten: Benommenheit, vorwiegend bei schneller i. v.-Verabreichung von Ondansetron.

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen), überwiegend bei i. v.-Verabreichung.

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

Herzkrankungen

Gelegentlich: Arrhythmien, Brustschmerz mit oder ohne Senkung des ST-Segments, Bradykardie

Selten: QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de Pointes)

Sehr selten: Ventrikuläre Tachykardie

Nicht bekannt: myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl, Flush

Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatische Erhöhungen der Leberfunktionswerte wurden beobachtet.³

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten: Toxischer Hautausschlag, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse

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

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

Wirkung von Ondansetron wahrscheinlich nicht darauf reagieren.

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 Arzneimittel gegen Nausea, Serotonin (5-HT₃)-Antagonisten
ATC-Code: A04AA01

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein potenter, hoch selektiver 5-HT₃-Rezeptorantagonist. Der genaue Wirkmechanismus von Ondansetron gegen Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt.

Chemotherapeutika und Strahlentherapie können die Freisetzung von 5-HT im Dünndarm und so durch die Aktivierung afferenter Vagusnerven über 5-HT₃-Rezeptoren einen Brechreiz auslösen. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reizes. Die Aktivierung afferenter Vagusnerven kann auch zu einer Freisetzung von 5-HT in der Area postrema am Boden des 4. Ventrikels führen, die über einen zentralen Mechanismus Erbrechen provozieren kann. Die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytotoxischer Chemotherapie und bei Strahlentherapie beruht daher vermutlich auf der Antagonisierung der 5-HT₃-Rezeptoren an Neuronen, die sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem zu finden sind. Der Wirkmechanismus bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen ist ebenfalls nicht bekannt, ist jedoch wahrscheinlich derselbe wie bei Übelkeit und Erbrechen, die durch Zytostatika induziert werden.

In einer pharmakopsychologischen Studie mit Probanden hatte Ondansetron keinen sedierenden Effekt.

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Prolaktinkonzentrationen im Plasma.

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

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QTc-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Moxifloxacin) 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 Basis-korrektur 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 Basis-korrektur 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

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen (CINV)

Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Kontrolle von Chemotherapie-induziertem 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 (KG) Ondansetron intravenös und eine orale Placebo-Gabe nach 8 bis 12 Stunden. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei Tage lang 4 mg Ondansetron als Lösung zum Einnehmen zweimal täglich. Die komplette Kontrolle über das Erbrechen betrug am Chemotherapie-tag mit den heftigsten Symptomen 49 % (5 mg/m² i.v. und 4 mg Ondansetron oral) und 41 % (0,45 mg/kg i.v. und Placebo oral). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron als Lösung zum Einnehmen zweimal täglich für drei Tage. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte klinische Studie (S3AB4003) mit 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren zeigte am Therapietag mit den heftigsten Symptomen 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 zum Einnehmen mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral an den Therapietagen erhielten.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron als Lösung zum Einnehmen zweimal täglich für 2 Tage. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich 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, unkontrollierten, einarmigen Studie untersucht (S3A40320). Alle Kinder erhielten drei Dosen Ondansetron i.v. (je 0,15 mg/kg KG), die 30 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 28 Kindern wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg KG 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.

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten durchgeführt (postkonzeptionell: Alter $\geq$ 44 Wochen, Gewicht $\geq$ 3 kg). Für die eingeschlossenen Patienten mit einem ASA-Status $\leq$ III waren elektive chirurgische Eingriffe unter Allgemeinanästhesie vorgesehen. Nach Einleitung der Narkose wurde eine Einzeldosis von 0,1 mg/kg Ondansetron innerhalb von 5 Minuten verabreicht. Der Anteil der Patienten, die während der 24-stündigen Beobachtungsphase mindestens eine emetogene Episode erlitten (ITT), war in der Placebogruppe größer als für die Patienten, die Ondansetron erhielten (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Es wurden vier randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien mit 1469 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 Einzeldosis Ondansetron i.v. (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. Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen war im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 3

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Verfügbarkeit von Ondansetron nach oraler, intramuskulärer und intravenöser

Tabelle 3: Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen – Ansprechen auf die Behandlung über 24 Stunden

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-Wert
S3A380	CR	68	39	≤ 0.001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0.001
S3A381	CR	53	17	≤ 0.001
S3GT11	Keine Übelkeit	64	51	0.004
S3GT11	Kein Erbrechen	60	47	0.004

CR = Keine emetogenen Episoden, Notversorgung oder Studienabbruch

Ondansetron dura® 2 mg/ml Injektionslösung



Gabe bei Erwachsenen ist vergleichbar bei einer terminalen Halbwertszeit von etwa 3 Stunden und einem Verteilungsvolumen von etwa 140 l im Steady State. Die systemische Exposition ist nach intramuskulärer und intravenöser Anwendung von Ondansetron gleich.

Nach intravenöser Infusion von 4 mg Ondansetron über 5 Minuten wird eine maximale Plasmakonzentration von etwa 65 ng/ml erreicht. Nach intramuskulärer Verabreichung von Ondansetron werden maximale Plasmakonzentrationen von ca. 25 ng/ml innerhalb von 10 Minuten nach Injektion erreicht.

Ondansetron bindet nur zu 70–76 % an Plasmaproteine. Die systemische Clearance von Ondansetron erfolgt hauptsächlich über verschiedene Leberenzyme. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Ein Mangel an dem Stoffwechselenzym CYP2D6 (Debrisoquinpolymorphismus) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Die wiederholte Anwendung hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron.

Besondere Patientenpopulationen

Geschlecht

Nach Ondansetron-Disposition wurden geschlechtsspezifische Unterschiede festgestellt. Weibliche Probanden hatten eine höhere Resorptionsrate nach oraler Gabe, reduzierte systemische Clearance und Volumenverteilung (körpergewichtsnormiert).

Pädiatrische Patienten:

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 körpergewichtsnormierte 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 Halbwertszeit bei der Patientenpopulation im Alter von 1 bis 4 Monaten betrug im Mittel 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 körpergewichtsbezogenen Dosierung berücksichtigt altersabhängige Veränderungen und bewirkt eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten.

Die pharmakokinetische Analyse wurde bei einer Population von 74 pädiatrischen Krebspatienten im Alter von 6 bis 48 Monaten und bei 41 chirurgischen Patienten im Alter von 1 bis 24 Monaten nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron durchgeführt. Auf Grundlage der pharmakokinetischen Parameter bei der Patientenpopulation im Alter von 1 bis 48 Monaten ergibt sich nach einer Verabreichung einer Dosis basierend auf der Erwachsenenendosis (0,15 mg/kg KG intravenös alle 4 Stunden für 3 Dosen) eine systemische Exposition (AUC) vergleichbar mit derjenigen, die bei ähnlichen Dosen bei pädiatrischen chirurgischen Patienten (im Alter von 5 bis 24 Monaten) und pädiatrischen Krebspatienten (im Alter von 3 bis 12 Jahren) beobachtet wurde (siehe Tabelle 3). Diese Exposition (AUC) steht im Einklang mit dem Exposition-Wirkungs-Verhältnis, das früher bei pädiatrischen Krebspatienten beschrieben wurde. Diese zeigten eine 50 %–90 %-ige Responserate mit AUC-Werten zwischen 170 bis 250 ng·h/ml.

Siehe Tabelle 3

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 Volumen war altersabhängig und 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 Kinder 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 bei der Prophylaxe postoperativer Übelkeit eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15–60 ml/min) sind sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von Ondansetron reduziert; dies führt zu einer leichten, aber klinisch nicht signifikanten Erhöhung der Eliminations-Halbwertszeit (auf 5,4 Stunden). Eine Studie bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die regelmäßige Hämodialysen benötigten (die Untersuchung erfolgte zwischen den Dialysen), zeigte, dass die Pharmakokinetik von Ondansetron nach intravenöser Gabe praktisch unverändert bleibt.

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 jungen (< 65 Jahre) und älteren Probanden (≥ 65 Jahre), und es wurden auch insgesamt keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen jungen und älteren Krebspatienten in den klinischen Studien zur

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren

Studie	Patientenpopulation (Intravenöse Dosis)	Alter	N	AUC (ng·h/ml)	CL (L/h/kg)	V _{dss} (L/kg)	T _{1/2} (h)
				Geometrisches Mittel			Mittel
S3A40319 ¹	Chirurgisch (0,1 oder 0,2 mg/kg)	1 bis 4 Monate	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Chirurgisch (0,1 oder 0,2 mg/kg)	5 bis 24 Monate	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Krebs/Chirurgisch (0,15 mg/kg q4h/0,1 oder 0,2 mg/kg)	1 bis 48 Monate	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Chirurgisch (2 mg oder 4 mg)	3 bis 12 Jahre	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Krebs (0,15 mg/kg q4h)	4 bis 18 Jahre	21	247	0,599	1,9	2,8

¹ Ondansetron intravenöse Einzeldosis: 0,1 oder 0,2 mg/kg

² Population PK Patienten: 64 % Krebspatienten und 36 % chirurgische Patienten

³ Populationsschätzung; AUC basierend auf der Dosis von 0,15 mg/kg

⁴ Ondansetron intravenöse Einzeldosis: 2 mg (3 bis 7 Jahre) oder 4 mg (8 bis 12 Jahre)

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich reduziert, die Eliminationshalbwertszeit (15–32 Stunden) verlängert, 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, chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Studien mit Ratten und Kaninchen zur embryo-fetalen Entwicklung erhielten trächtige Tiere während der Organogenese orale Ondansetron Dosen von bis zu 15 mg/kg/Tag bzw. 30 mg/kg/Tag. Mit Ausnahme einer leichten Abnahme des mütterlichen Körpergewichts bei Kaninchen gab es keine signifikanten Effekte von Ondansetron auf die Muttertiere oder die Entwicklung der Nachkommen. Dosierungen von 15 mg/kg/Tag bei Ratten bzw. 30 mg/kg/Tag bei Kaninchen entsprachen, bezogen auf die Körperoberfläche, dem etwa 4,5-fach bzw. 18-fach der für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 32 mg/Tag. In Toxizitätsstudien zur prä- und postnatalen Entwicklung erhielten trächtige Ratten orale Ondansetron Dosen von 15 mg/kg/Tag von Tag 17 der Tragzeit bis zum Wurf an Tag 21. Mit Ausnahme einer leichten Abnahme der mütterlichen Körpergewichtszunahme und einem kleinem Gewichtsverlust bei den Jungen, gab es keine Effekte auf die trächtigen Ratten oder die prä- und postnatale Entwicklung einschließlich der Reproduktionsleistung der verpaarten F1-Generation ihrer Nachkommen. Eine Abnahme des Körpergewichtes wurde auch bei der niedrigsten untersuchten Dosis von 1 mg/kg/Tag beobachtet. Dosierungen von 15 mg/kg/Tag bei Ratten entsprachen der etwa 4,5-fach erhöhten, für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 32 mg/Tag, bezogen auf die Körperoberfläche.

Ondansetron und seine Metaboliten werden bei Ratten in der Milch in einem Milch/Plasma-Verhältnis von 5,2 angereichert.

Eine Studie mit 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 dieses Befundes ist unklar. Eine dosisabhängige QT-Verlängerung wurde in einer umfassenden QT-Studie mit Freiwilligen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitrat
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

3 Jahre
Nach Anbruch der Ampulle sind verbleibende Reste der Lösung zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Nach der Verdünnung ist die Infusionslösung sofort zu verwenden und darf nicht aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Ampullen aus Glas (Typ 1) mit 2 ml und 4 ml. Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Ampullen. Klinikpackungen mit 50 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung verwerfen. Die Lösung muss vor der Anwendung (und auch nach der Verdünnung) visuell geprüft werden. Es darf nur klare, praktisch partikel-freie Lösung verwendet werden.

Ondansetron dura 2 mg/ml kann mit folgenden Infusionslösungen verdünnt werden:

Kochsalzlösung 0,9 %, Glucoselösung 5 %, Mannitollösung 10 %, Ringertlösung, Kaliumchlorid-/Natriumchloridlösung (0,3 %/0,9 %), Kaliumchlorid-/Glucoselösung (0,3 %/5 %).

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Mylan Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

63348.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. März 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Dezember 2009

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt