

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 4 mg Injektionslösung*

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 8 mg Injektionslösung*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Ondansetron als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat.

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 4 mg Injektionslösung*

Jede Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält 5 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4 mg Ondansetron.

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 8 mg Injektionslösung*

Jede Ampulle zu 4 ml Injektionslösung enthält 10 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 8 mg Ondansetron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### *Erwachsene*

- Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie hervorgerufen sind
- Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen

#### *Kinder und Jugendliche*

- Anwendungsgebiet von Ondansetron ist die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine Chemotherapie hervorgerufen sind, bei Kindern und Jugendlichen von 6 Monaten bis 17 Jahren
- Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern im Alter von  $\geq 1$  Monat.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Chemotherapie- und Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV und RINV)

Das emetogene Potenzial der Krebstherapie ist je nach Dosierung und Zusammensetzung der Chemo- und Strahlentherapie-Schemata unterschiedlich. Die Art der Anwendung und das Dosierungsschema sollten vom Schweregrad des Erbrechens bestimmt werden.

#### **Erwachsene**

Die empfohlene intravenöse Ondansetron-Dosis beträgt 8 mg als langsame intravenöse Injektion über nicht weniger als 30 Sekunden, unmittelbar vor der Chemotherapie verabreicht.

Bei Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie kann eine Ondansetron-Initialdosis von maximal 16 mg i.v. als Infusion (verdünnt in 50 bis 100 ml 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung) über 15 Minuten gegeben werden.

**Höhere i.v.-Einzeldosen als 16 mg dürfen aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung nicht angewendet werden.**

# Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> Injektionslösung

**ratiopharm**

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei der hoch emetogenen Chemotherapie kann durch Hinzufügen einer einmaligen intravenösen Dosis von Dexamethason-Natriumphosphat, 20 mg, vor der Chemotherapie, gesteigert werden.

**Intravenöse Dosen von 8 mg bis zu einem Maximum von 16 mg** müssen in 50 bis 100 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Dextroselösung verdünnt und über nicht weniger als 15 Minuten infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

**Intravenöse Ondansetron-Dosen von 8 mg und weniger** müssen nicht verdünnt, sondern können als langsame intravenöse Injektion in nicht weniger als 30 Sekunden verabreicht werden.

Nach einer Ondansetron-Initialdosis von 8 mg können 2 weitere Dosen von je 8 mg über nicht weniger als 30 Sekunden in einem Abstand von 4 Stunden oder eine Dauerinfusion von 1 mg/Stunde über bis zu 24 Stunden intravenös verabreicht werden.

Um verzögert auftretender oder längerfristiger Übelkeit vorzubeugen, wird eine orale Therapie empfohlen.

### **Kinder und Jugendliche (6 Monate bis 17 Jahre)**

Die Dosis für CINV kann auf Grundlage der Körperoberfläche (BSA) oder auf Grundlage des Körpergewichts berechnet werden (siehe unten). In pädiatrischen klinischen Studien wurde Ondansetron in 25 bis 50 ml einer 0,9%igen Natriumchloridlösung oder anderen geeigneten Infusionsflüssigkeit verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) über nicht weniger als 15 Minuten intravenös (i.v.) infundiert. Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

### Dosierung nach Körperoberfläche:

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 5 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden. Die i.v.-Dosis 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 Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

### Tabelle 1:

Dosierung nach Körperoberfläche (BSA) bei durch Chemotherapie hervorgerufener Übelkeit und Erbrechen (Alter ≥ 6 Monate bis 17 Jahre)

Körperoberfläche (BSA)	Tag 1 <sup>a, b</sup>	Tage 2-6 <sup>b</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	<b>Initial:</b> 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. <i>plus</i> <b>Nach 12 Stunden:</b> 2 mg Ondansetron Lösung	<b>Alle 12 Stunden:</b> 2 mg Ondansetron Lösung
≥ 0,6 m <sup>2</sup> bis ≤ 1,2 m <sup>2</sup>	<b>Initial:</b> 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. <i>plus</i> <b>Nach 12 Stunden:</b> 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tabletten	<b>Alle 12 Stunden:</b> 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette
> 1,2 m <sup>2</sup>	<b>Initial:</b> 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. oder 8 mg i.v. <i>plus</i> <b>Nach 12 Stunden:</b> 8 mg Ondansetron Lösung oder Tablette	<b>Alle 12 Stunden:</b> 8 mg Ondansetron Lösung oder Tablette 8 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

<sup>a</sup> Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

<sup>b</sup> Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

### Dosierung nach Körpergewicht:

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

# Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> Injektionslösung

**ratiopharm**

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

Bei Bedarf können 2 weitere i.v.-Dosen mit 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 Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

**Tabelle 2:**

Dosierung nach Körpergewicht bei durch Chemotherapie hervorgerufener Übelkeit und Erbrechen (Alter  $\geq$  6 Monate bis 17 Jahre)

Körpergewicht	Tag 1 <sup>a, b</sup>	Tage 2-6 <sup>b</sup>
Dosierung nach Körpergewicht bei durch Chemotherapie hervorgerufener Übelkeit und Erbrechen (Alter $\geq$ 6 Monate bis 17 Jahre) $\leq$ 10 kg	Bis zu 3 Dosen à 0,15 mg /kg i.v. <b>alle 4 Stunden</b>	<b>Alle 12 Stunden:</b> 2 mg Ondansetron Lösung
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen à 0,15 mg /kg i.v. <b>alle 4 Stunden</b>	<b>Alle 12 Stunden:</b> 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette

<sup>a</sup> Die intravenös verabreichte Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

<sup>b</sup> Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

## Ältere Patienten

**Bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren kann das normale Dosisschema für Erwachsene angewendet werden.**

Alle intravenösen Dosen sollten in 50 bis 100 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung als Infusion über nicht weniger als 15 Minuten gegeben werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach einer Ondansetron-Initialdosis von 8 mg können zwei weitere Dosen von je 8 mg über je 15 Minuten im Abstand von 4 Stunden intravenös verabreicht 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 0,9%iger Natriumchloridlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung als Infusion über nicht weniger als 15 Minuten gegeben werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nach einer Ondansetron-Initialdosis von 8 mg können zwei weitere Dosen von je 8 mg über je 15 Minuten im Abstand von 4 Stunden intravenös verabreicht werden.

## Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Änderung der Tagesdosis, der Verabreichungsfrequenz oder der Verabreichungsart erforderlich.

## Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Clearance von Ondansetron ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion deutlich vermindert und die Serumhalbwertszeit ist deutlich verlängert. Bei diesen Patienten sollte eine Gesamttagessdosis von 8 mg Ondansetron (oral oder intravenös) nicht überschritten werden.

## Patienten mit eingeschränktem Spartein-Debrisoquin-Stoffwechsel

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten, deren Spartein-Debrisoquin-Stoffwechsel als eingeschränkt bewertet wird, unverändert. Entsprechend wird bei diesen Patienten nach wiederholter Verabreichung das gleiche Ausmaß an Medikamentenexposition erzielt wie in der Allgemeinbevölkerung. Es ist keine Änderung der Tagesdosis oder Verabreichungsfrequenz erforderlich.

## Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

### **Erwachsene**

Ondansetron kann zur Vorbeugung von PONV oral oder als intravenöse Injektion verabreicht werden.

Bei Narkoseeinleitung kann einmalig 4 mg Ondansetron als langsame intravenöse Injektion über nicht weniger als 30 Sekunden verabreicht werden.

Für die Behandlung bei bestehender PONV wird die einmalige langsame intravenöse Injektion von 4 mg über nicht weniger als 30 Sekunden empfohlen.

### **Kinder und Jugendliche (1 Monat bis 17 Jahre)**

Zur **Prophylaxe** von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen, kann eine **Einzeldosis** Ondansetron von 0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron durch eine langsame i.v.-Injektion (mindestens über 30 Sekunden) vor, während oder nach der Einleitung der Anästhesie oder nach der Operation verabreicht werden.

Für Kinder unter 2 Jahren sind nur begrenzte Daten über die Anwendung von Ondansetron zur Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (PONV) verfügbar.

### **Ältere Patienten**

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zum Einsatz von Ondansetron bei der Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei älteren Patienten vor. Allerdings wird Ondansetron von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

### **Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Es ist keine Änderung der Tagesdosis, der Verabreichungsfrequenz oder der Verabreichungsart erforderlich.

### **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Die Clearance von Ondansetron ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion deutlich vermindert und die Serumhalbwertszeit ist deutlich verlängert. Bei diesen Patienten sollte eine Gesamttagesdosis von 8 mg Ondansetron (oral oder intravenös) nicht überschritten werden.

### **Patienten mit eingeschränktem Spartein-Debrisoquin-Stoffwechsel**

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten, deren Spartein-Debrisoquin-Stoffwechsel als eingeschränkt bewertet wird, unverändert. Entsprechend wird bei diesen Patienten nach wiederholter Verabreichung die gleiche Medikamentenexposition erzielt wie in der Allgemeinbevölkerung. Es ist keine Änderung der Tagesdosis oder Verabreichungsfrequenz erforderlich.

## Art der Anwendung

Zur intravenösen Injektion, oder nach vorgeschriebener Verdünnung, zur intravenösen Infusion.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

### *Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 8 mg Injektionslösung*

Darf nicht bei Kindern mit weniger als 0,6 m<sup>2</sup> Körperoberfläche oder bei einem Körpergewicht bis zu 10 kg angewendet werden. Für diese Patienten gibt es besser geeignete Darreichungsformen mit geringerem Wirkstoffgehalt.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die auch überempfindlich auf andere selektive 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten reagieren. Atembeschwerden sollten symptomatisch behandelt werden und Krankenhausärzte sollten gezielt auf sie als Vorzeichen für Überempfindlichkeitsreaktionen achten.

Ondansetron führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). Darüber hinaus wurde nach der Markteinführung von Fällen berichtet, bei denen Patienten bei der Anwendung von Ondansetron eine Torsade de pointes erlitten. Die Anwendung von Ondansetron bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom ist zu vermeiden. Ondansetron sollte an Patienten, bei denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls vorliegt oder eine solche auftreten könnte, einschließlich Patienten mit Störungen des Elektrolythaushalts, Herzinsuffizienz oder Bradyarrhythmien, sowie an Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls oder Störungen des Elektrolythaushalts führen können, mit Vorsicht verabreicht 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.

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

Nach der Markteinführung wurde von Patienten mit Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Geisteszustand, autonomer Instabilität und neuromuskulären Anomalien) berichtet, das nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI], Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern [SNRI] und Buprenorphin) auftrat. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch erforderlich ist, wird eine angemessene Beobachtung des Patienten empfohlen.

Da bekannt ist, dass Ondansetron die Dickdarmpassagezeit verlängert, sollten Patienten mit Symptomen eines subakuten Darmverschlusses nach der Gabe überwacht werden.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Sonstiger Bestandteil

##### *Natrium*

Diese Arzneimittel enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d. h. sie sind nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Nachweise vor, dass Ondansetron den Stoffwechsel anderer, häufig gleichzeitig verabreichter Arzneimittel entweder induziert oder hemmt. Spezielle Studien zeigten, dass Ondansetron nicht mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Tramadol, Alfentanil, Morphin, Lidocain, Thiopental oder Propofol in Wechselwirkung tritt.

Ondansetron wird durch mehrere hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Durch die Vielzahl der metabolischen Enzyme, die Ondansetron verstoffwechseln können, kann eine Hemmung oder reduzierte Aktivität eines der Isoenzyme (z. B. bei einem genetisch bedingten CYP2D6-Mangel) normalerweise von anderen Isoenzymen ausgeglichen werden und sollte geringe oder keine signifikanten Veränderungen der totalen Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs zur Folge haben.

Die Anwendung von Ondansetron zusammen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, kann in einer zusätzlichen Verlängerung des QT-Intervalls resultieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazyklinen) kann das Risiko von Arrhythmien erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls und/oder Störungen des Elektrolythaushalts hervorrufen, sollte mit Vorsicht erfolgen (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 Arzneimitteln behandelt wurden, die die Enzymtätigkeit von CYP3A4 stark induzieren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) war die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Ondansetron Blutkonzentration vermindert.

##### *Serotonerge Wirkstoffe (z. B. SSRI und SNRI):*

Nach der Markteinführung wurde von Patienten mit Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Geisteszustand, autonomer Instabilität und neuromuskulären Anomalien) berichtet, das nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRI, SNRI und Buprenorphin) auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Tramadol:*

Daten aus kleineren Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron die analgetische Wirkung 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 Trimenons der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

Untersuchungen zeigten, dass Ondansetron in die Milch säugender Tiere ausgeschieden wird. Aus diesem Grund wird empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, nicht stillen.

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

Ondansetron hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In psychomotorischen Tests bewirkt Ondansetron keine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und keine Sedierung. Aufgrund der Pharmakologie von Ondansetron sind keine nachteiligen Auswirkungen auf solche Aktivitäten zu erwarten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die nachstehenden Häufigkeiten sind für die standardmäßig empfohlenen Dosierungen von Ondansetron geschätzt worden.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, manchmal mit schwerer Ausprägung einschließlich Anaphylaxie.

Eine Anaphylaxie kann tödlich verlaufen. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten mit Empfindlichkeit gegenüber anderen selektiven 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidaler Reaktionen wie dystonische Reaktionen, akute, krisenhafte Störungen der Okulomotorik mit Blickabweichung [okulogyrische Krisen], und Dyskinesie)<sup>1</sup>, die aber ohne nachweisliche dauerhafte klinische Folgen blieben

Selten: Schwindel, vorwiegend bei rascher intravenöser Verabreichung

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen), vor allem während der intravenösen Verabreichung

Sehr selten: Vorübergehende Blindheit vor allem nach der intravenösen Verabreichung<sup>2</sup>

Herzkrankungen

Gelegentlich: Herzrhythmusstörungen, Brustschmerzen mit oder ohne ST-Strecken-Senkung, Bradykardie.

Selten: Verlängerung des QTc-Intervalls (einschließlich Torsade de pointes)

Nicht bekannt: Myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl, Hitzewallungen

Gelegentlich: Hypotonie

## Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation

## Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatischer Anstieg der Leberenzyme<sup>3</sup>

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: Toxische Hauteruptionen, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle – insbesondere bei wiederholter Anwendung

<sup>1</sup> Beobachtet ohne definitiven Nachweis bleibender klinischer Folgen.

<sup>2</sup> Bei der Mehrzahl der gemeldeten Fälle bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten wieder zurück. Die meisten Patienten hatten Chemotherapeutika, einschließlich Cisplatin, erhalten. Einige Fälle vorübergehender Blindheit waren kortikalen Ursprungs.

<sup>3</sup> Diese Ereignisse wurden üblicherweise bei Patienten beobachtet, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten.

## Kinder und Jugendliche

Die bei Kindern und Jugendlichen auftretenden unerwünschten Ereignisse waren mit jenen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

## **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome und Anzeichen

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit einer Überdosierung von Ondansetron vor. In der Mehrzahl der Fälle traten ähnliche Symptome auf wie bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Die genannten Symptome umfassten Sehstörungen, schwere Obstipation, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block 2. Grades.

### Management

Ondansetron führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls. Bei 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 Antidot für Ondansetron. Daher sollte in allen Verdachtsfällen einer Überdosierung eine angemessene symptomatische und unterstützende Therapie erfolgen.

Das weitere Vorgehen sollte wie klinisch indiziert oder entsprechend den Empfehlungen der nationalen Giftzentralen erfolgen.

Die Anwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosierung von Ondansetron wird nicht empfohlen, da die Patienten aufgrund der antiemetischen Wirkung von Ondansetron mit großer Wahrscheinlichkeit nicht darauf ansprechen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin(5-HT<sub>3</sub>)-Antagonisten

ATC-Code: A04AA01

#### Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein wirkstarker, hoch-selektiver 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist.

Der genaue Wirkmechanismus im Hinblick auf die Verringerung von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und eine Strahlentherapie können die Freisetzung von 5-HT im Dünndarm bewirken und dadurch über die Aktivierung vagaler Afferenzen über 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren einen Brechreflex auslösen. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung vagaler Afferenzen kann auch eine Freisetzung von 5-HT in der Area postrema am Boden des 4 Ventrikels verursachen und dadurch über einen zentralen Mechanismus Erbrechen fördern. Damit beruht die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung von durch eine zytotoxische Chemotherapie oder eine Strahlentherapie induzierter Übelkeit und Erbrechen vermutlich auf dem Antagonismus an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren auf Neuronen sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems. Der Wirkmechanismus bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt, es könnte jedoch gemeinsame Signalwege mit zytotoxisch induzierter Übelkeit und Erbrechen geben.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer pharmakopsychologischen Studie an gesunden Probanden hatte Ondansetron keine sedierende Wirkung.

#### Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Moxifloxacin) kontrollierten, Cross-over-Studie mit 58 gesunden erwachsenen Männern und Frauen untersucht. Es wurden Dosen von 8 mg und 32 mg Ondansetron über 15 Minuten intravenös infundiert. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die maximale mittlere 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.

#### **Klinische Studien**

##### *Kinder und Jugendliche*

#### Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

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/m<sup>2</sup> Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8 bis 12 Stunden oder 0,45 mg/kg KG Ondansetron intravenös und eine orale Placebo-Gabe nach 8 bis 12 Stunden. Die komplette Kontrolle über das Erbrechen betrug am Therapietag mit den heftigsten Symptomen 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> i.v. + 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41 % (0,45 mg/kg i.v. + Placebo p.o.). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung zweimal täglich. 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/m<sup>2</sup> Ondansetron mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral erhielten.
- 71 % der Patienten, die 8 mg Ondansetron Lösung mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral an den Therapietagen erhielten.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen zwei Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung zweimal täglich. 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, unkontrollierten, 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.

#### Postoperative Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten untersucht (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 Placebokontrollierte Studie mit 1.469 männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren durchgeführt, die einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden. Die Patienten wurden entweder zur Behandlung mit einer 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, Brechreiz und Erbrechen war im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei pädiatrischen Patienten - 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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei gesunden Freiwilligen beträgt nach Verabreichung einer einzelnen 8-mg-Tablette ungefähr 55 bis 60 %. Die Spitzen-Plasmakonzentration nach einer oralen Dosis wird etwa 1,6 Stunden nach der Einnahme erreicht. Zwischen Plasmaspiegeln und antiemetischer Wirkung besteht keine direkte Korrelation.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung (in vitro) beträgt 70 bis 76 %.

### Biotransformation

Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme – CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2 – metabolisiert. Ein Mangel an dem Enzym CYP2D6 (Debrisoquinpolymorphismus) beeinflusst nicht das pharmakokinetische Verhalten von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron sind bei wiederholter Gabe unverändert.

### Elimination

Die Clearance von Ondansetron erfolgt vorwiegend über die hepatische Metabolisierung. Die Metabolite werden im Urin und in den Faeces ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden.

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

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten (n = 19), die sich einer Operation unterzogen, war die Körpergewichts-normierte Clearance um ca. 30 % verlangsamt gegenüber der Clearance bei den Patienten zwischen 5 und 24 Monaten (n = 22), jedoch vergleichbar derjenigen bei Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren. Die 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 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 war bei Erwachsenen niedriger als bei Kleinkindern und Kindern. Die Clearance war abhängig vom Gewicht, jedoch nicht vom Alter, mit der Ausnahme von 1 bis 4-monatigen Kindern. Es ist schwierig daraus zu folgern, ob eine zusätzliche Reduktion der Clearance in Abhängigkeit vom Alter der 1 bis 4-monatigen Kindern stattgefunden hat oder ob die Ursache einfach in der angeborenen Variabilität aufgrund der geringen Patientenzahl, die in dieser Altersgruppe untersucht wurde, zu sehen ist. Da Patienten unter 6 Monaten bei postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nur eine Einzeldosis Ondansetron erhalten, wird eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

Ältere Patienten

Frühe Phase-I-Studien bei gesunden älteren Freiwilligen zeigten einen altersbedingten leichten Abfall der Clearance und einen Anstieg der Halbwertszeit von Ondansetron auf etwa 5 Stunden. 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 insgesamt keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen jüngeren und älteren Krebspatienten in den klinischen Studien zur Chemotherapie-induzierten Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen zur Unterstützung anderer Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten beobachtet.

Basierend auf neueren Modellen bezüglich Ondansetron-Konzentrationen im Plasma und Expositions-Reaktions-Beziehungen wird eine größere Wirkung auf den QTcF-Wert bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen vorhergesagt. Für die intravenöse Gabe werden spezielle Dosis-Informationen für Patienten über 65 Jahre und für Patienten über 75 Jahre gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Reproduktionstoxikologische Studien

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

In Studien mit Ratten und Kaninchen zur embryo-fetalen Entwicklung erhielten schwangere Tiere Ondansetron orale Dosen bis zu 15 mg/kg/Tag bzw. 30 mg/kg/Tag während der Organogenese. Mit Ausnahme einer leicht verminderten Zunahme 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 der etwa 6-fach bzw. 24-fach erhöhten, für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag, bezogen auf die Körperoberfläche.

In einer Toxizitätsstudie zur prä- und postnatalen Entwicklung erhielten schwangere Ratten orale Dosen Ondansetron von 15 mg/kg/Tag von Tag 17 der Schwangerschaft bis zur Geburt an Tag 21. Mit Ausnahme einer leichten Abnahme des mütterlichen Körpergewichts gab es keine toxischen Effekte von Ondansetron auf die schwangeren Ratten oder die prä- und postnatale Entwicklung der Nachkommen, einschließlich des Reproduktionsverhaltens der zugehörigen F1-Generation. Dosierungen von 15 mg/kg/Tag bei Ratten entsprachen der etwa 6-fach erhöhten, für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag, bezogen auf die Körperoberfläche.

Ondansetron und seine Metabolite wurden bei Ratten in der Milch in einem Milch/Plasma-Verhältnis von 5,2:1 angereichert.

Eine Studie an klonierten humanen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Ondansetron das Potenzial besitzt, bei klinisch-relevanten Konzentrationen, die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. In einer Thorough-QT-Studie mit gesunden Probanden wurde eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid  
Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O  
Citronensäure-Monohydrat  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nur mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 4 mg Injektionslösung*  
Faltschachtel mit Glasampullen Typ I in PVC/Aluminium-Blistern  
Packung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung  
Packung mit 10 x 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung (Klinikpackung)

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 8 mg Injektionslösung*  
Faltschachtel mit Glasampullen Typ I in PVC/Aluminium-Blistern  
Packung mit 5 Ampullen zu 4 ml Injektionslösung  
Packung mit 10 x 5 Ampullen zu 4 ml Injektionslösung (Klinikpackung)

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Die Lösung sollte vor dem Gebrauch visuell überprüft werden. Es sollte nur klare, praktisch partikelfreie Lösung eingesetzt werden.

Anmerkung: Ondansetron-Injektionslösung sollte nicht autoklaviert werden.

## *Kompatibilität mit Infusionslösungen*

Ondansetron 4 mg/2 ml Injektionslösung und Ondansetron 8 mg/4 ml Injektionslösung sollten nur empfohlenen Infusionslösungen zugegeben werden:

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Infusionslösung  
Glukose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung  
Mannitol 100 mg/ml (10 %) Infusionslösung  
Ringer-Infusionslösung  
Kaliumchlorid 3 mg/ml (0,3 %) und Natriumchlorid 9 mg/ml (9 %) Infusionslösung  
Kaliumchlorid 3 mg/ml (0,3 %) und Glukose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung.

Kompatibilitätsstudien zeigten, dass diese Mischungen bei Lagerung unter Raumtemperatur und fluoreszierendem Licht oder bei 2-8 °C über bis zu 7 Tage stabil sind.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort eingesetzt werden. Bei nicht sofortigem Einsatz liegen die Lagerungszeiten und Lagerungsbedingungen bis zum endgültigen Einsatz in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2-8 °C nicht überschreiten, es sein denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

## *Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln*

### *Dexamethason-21-Dihydrogenphosphat-Dinatrium:*

Dexamethason-Natriumphosphat, 20 mg, kann als langsame intravenöse Injektion über 2-5 Minuten über ein Y-Stück gemeinsam mit einer Infusion mit 8 oder 16 mg Ondansetron [verdünnt in 50-100 ml einer kompatiblen Infusionslösung (siehe „Kompatibilität mit Infusionslösungen“) und über etwa 15 Minuten infundiert] gegeben werden.

Ondansetron kann als intravenöse Infusion mit 1 mg/Stunde verabreicht werden. Die nachfolgend aufgeführten Arzneimittel dürfen nur über ein Y-Stück gemeinsam mit einer Ondansetron-Lösung einer Konzentration von 16-160 µg/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) verabreicht werden.

### *Cisplatin:*

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

### *Carboplatin:*

Konzentrationen nicht oberhalb von 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (z. B. 90 mg in 500 ml bis 990 mg in 100 ml) bei einer Infusionsdauer von 10 Minuten bis 1 Stunde.

### *5-Fluorouracil:*

Konzentrationen von bis zu 0,8 mg/ml (z. B. 2,4 g in 3 Litern oder 400 mg in 500 ml) bei einer Infusionsgeschwindigkeit von mindestens 20 ml/h (500 ml/24 Stunden). Höhere 5-Fluorouracil-Konzentrationen können eine Ausfällung von Ondansetron zur Folge haben. Die 5-Fluorouracil-Infusion kann bis zu 0,045 % (g/v) Magnesiumchlorid sowie weitere Hilfsstoffe mit nachgewiesener Kompatibilität enthalten.

### *Etoposid:*

Konzentrationen nicht oberhalb von 0,144 mg/ml bis 0,250 mg/ml (z. B. 72 mg in 500 ml bis 250 mg in 1 Liter) bei einer Infusionsdauer von 30 Minuten bis zu 1 Stunde.

### *Ceftazidim:*

Dosen im Bereich von 250-2000 mg nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke entsprechend der Empfehlung des Herstellers (z. B. 2,5 ml für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim) bei Verabreichung als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten.

### *Cyclophosphamid:*

Dosen im Bereich von 100 mg bis 1 g nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke, 5 ml je 100 mg Cyclophosphamid, entsprechend der Empfehlung des Herstellers und bei Verabreichung als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten.

### *Doxorubicin:*

Dosen im Bereich von 10 mg bis 100 mg nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke, 5 ml je 10 mg Doxorubicin, entsprechend der Empfehlung des Herstellers und bei Verabreichung als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Ondansetron-ratiopharm® 4 mg Injektionslösung*  
53434.00.01

*Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Injektionslösung*  
53434.01.01

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 2003  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. November 2010

## 10. STAND DER INFORMATION

August 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig