

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ondansetron Accord 2 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Injektions-/Infusionslösung enthält 3,62 mg Natrium als Natriumcitrat, Natriumchlorid und Natriumhydroxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektions-/Infusionslösung

Klare, farblose Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**Erwachsene:

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

Kinder:

Ondansetron ist angezeigt zur Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie bei Kindern im Alter von  $\geq 6$  Monaten.

Ondansetron ist angezeigt zur Prävention und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Neugeborenen im Alter von  $\geq 1$  Monat.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Chemo- und Strahlentherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen**Erwachsene:

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

Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie:

Ondansetron kann entweder rektal, oral (Tabletten oder Sirup), intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Den meisten Patienten, die eine emetogene Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten, sollten 8 mg Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (nicht weniger als 30 Sekunden) oder als intramuskuläre Injektion unmittelbar vor der Behandlung verabreicht werden, gefolgt von 8 mg oral alle 12 Stunden.

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

Hoch emetogene Chemotherapie:

Bei Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie, z. B. hoch dosiertes Cisplatin, erhalten, kann Ondansetron entweder oral, rektal, intravenös oder intramuskulär gegeben werden. In den ersten 24 Stunden einer Chemotherapie hat sich Ondansetron bei den folgenden Dosierungen als gleich wirksam erwiesen:

- Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums wird eine Einzeldosis von 8 mg Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskulär verabreicht.
- Eine Dosis von 8 mg Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskuläre Dosen von 8 mg Ondansetron im Abstand von zwei bis vier Stunden oder eine kontinuierliche intravenöse Infusion von 1 mg/Stunde bis zu einer Dauer von 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) als Infusion über mindestens 15 Minuten unmittelbar vor der Chemotherapie. Nach der Initialdosis Ondansetron können zwei weitere Dosen von 8 mg intravenös (nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskuläre Dosen im Abstand von vier Stunden verabreicht werden.
- Aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

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

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

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

Kinder und Jugendliche:

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei Kindern im Alter von  $\geq 6$  Monaten und Jugendlichen

Zur Behandlung von durch Zytostatika verursachter Übelkeit und Erbrechen (CINV) kann die Dosis anhand der Körperoberfläche (KO) oder des Körpergewichts (KG) berechnet werden – siehe unten. In klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen wurde Ondansetron in 25 bis 50 ml physiologischer Kochsalzlösung oder anderen geeigneten Infusionsflüssigkeit verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert.

Eine Dosierung nach dem KG resultiert in höheren Gesamt-Tagesdosen im Vergleich zur KO-basierten Dosierung – siehe Abschnitte 4.4 und 5.1

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

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

Dosierung nach Körperoberfläche:

Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als einzelne intravenöse Dosis von 5 mg/m<sup>2</sup> zu verabreichen. Eine intravenöse Einzeldosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Nach zwölf Stunden kann die orale Gabe eingeleitet und bis zu 5 Tage fortgesetzt werden (Tabelle 1).

Die über 24 Stunden (verteilt auf mehrere Dosen) verabreichte Gesamtdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Dosierung nach Körpergewicht:

Dosierung nach dem KG resultiert in höheren Gesamt-Tagesdosen im Vergleich zur KO-basierten Dosierung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als einzelne intravenöse Dosis von 0,15 mg/kg KG zu verabreichen. Eine intravenöse Einzeldosis darf 8 mg nicht überschreiten.

In Abständen von 4 Stunden können zwei weitere intravenöse Dosen verabreicht werden.

Nach 12 Stunden kann die orale Gabe eingeleitet und bis zu 5 Tage fortgesetzt werden (Tabelle 2).

Die Gesamt-Tagesdosis über 24 Stunden (verteilt auf mehrere Einzeldosen) darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Siehe Tabelle 2.

#### Ältere Patienten:

Bei Patienten von 65 bis 74 Jahren kann die Dosierung für Erwachsene angewendet werden. Alle intravenös verabreichten Dosen müssen in 50-100 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) verdünnt und über 15 Minuten infundiert werden.

Bei Patienten ab 75 Jahren darf die intravenöse Initialdosis von Ondansetron 8 mg nicht überschreiten. Alle intravenös verabreichten Dosen müssen in 50-100 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) verdünnt und über 15 Minuten infundiert werden.

Anschließend an die Initialdosis von 8 mg können zwei weitere Dosen von 8 mg als Infusion über 15 Minuten in einem Abstand von nicht weniger als vier Stunden verabreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### Eingeschränkte Nierenfunktion:

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

#### Eingeschränkte Leberfunktion:

Die Clearance von Ondansetron ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion deutlich vermindert und die Serumhalbwertszeit ist deutlich ver-

längert. Bei diesen Patienten sollte eine Gesamttagesdosis von 8 mg nicht überschritten werden. Eine parenterale oder orale Anwendung wird empfohlen.

#### 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.

#### **Postoperative Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV):**

##### Erwachsene:

**Vorbeugung von PONV:** Ondansetron kann zur Vorbeugung von PONV oral gegeben oder intravenös oder intramuskulär injiziert werden.

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

##### Behandlung bei bestehender PONV:

Für die Behandlung einer bestehenden PONV wird eine Einzeldosis von 4 mg empfohlen, die intramuskulär oder als langsame intravenöse Injektion gegeben wird.

##### Kinder und Jugendliche:

**Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Kindern im Alter von  $\geq 1$  Monaten und Jugendlichen**

Zur Vorbeugung gegen postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV) unter Allgemeinanästhesie bei pädiatrischen

Patienten kann eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg KG bis zu maximal 4 mg entweder vor, während oder nach Einleitung der Narkose langsam intravenös injiziert (nicht weniger als 30 Sekunden) werden.

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ondansetron zur Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Kindern unter 2 Jahren vor.

#### Ältere Patienten:

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron zur Vorbeugung und Behandlung von PONV bei älteren Patienten. Ondansetron wird jedoch von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Eine Anpassung der Dosis, des Dosierungsintervalls oder der Art der Anwendung ist nicht erforderlich.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Clearance von Ondansetron ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion signifikant herabgesetzt und die Halbwertszeit im Serum signifikant verlängert. Bei diesen Patienten darf die Gesamt-Tagesdosis 8 mg nicht überschreiten. Eine parenterale oder orale Anwendung wird empfohlen.

#### Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Stoffwechsel:

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

#### **Art der Anwendung**

Zur intravenösen oder intramuskulären Injektion oder zur intravenösen Infusion nach Verdünnung.

Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Bei beabsichtigter Anwendung von Ondansetron zur Prävention einer verzögerten Chemo- oder Strahlentherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern sind die aktuelle Behandlungspraxis und die entsprechenden Leitlinien zu befolgen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5). Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile der Zubereitung.

**Tabelle 1: KO-basierte Dosierung unter Chemotherapie – Kinder im Alter von  $\geq 6$  Monaten und Jugendliche**

KO	Tag 1 <sup>(a,b)</sup>	Tage 2-6 <sup>(b)</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg Sirup nach 12 Std.	2 mg Sirup alle 12 Std.
$\geq 0,6$ m <sup>2</sup> bis <1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 4 mg Sirup nach 12 Std.	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Std.
>1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 8 mg Sirup oder Tablette nach 12 Std.	8 mg Sirup oder Tablette alle 12 Std.

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

<sup>b</sup> Die Gesamt-Tagesdosis über 24 Stunden (verteilt auf mehrere Einzeldosen) darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Hinweis: Es sind möglicherweise nicht alle Darreichungsformen erhältlich.

**Tabelle 2: Gewichtsbasierte Dosierung unter Chemotherapie – Kinder im Alter von  $\geq 6$  Monaten und Jugendliche**

Körpergewicht	Tag 1 <sup>(a,b)</sup>	Tage 2-6 <sup>(b)</sup>
$\leq 10$ kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg KG i.v. alle 4 Std.	2 mg Sirup alle 12 Std.
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg KG i.v. alle 4 Std.	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Std.

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

<sup>b</sup> Die Gesamt-Tagesdosis über 24 Stunden (verteilt auf mehrere Einzeldosen) darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Hinweis: Es sind möglicherweise nicht alle Darreichungsformen erhältlich.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ondansetron wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die hepatische Clearance reduziert und die Halbwertszeit verlängert. Da zu diesen Patienten nur begrenzte Daten vorliegen, ist bei der Behandlung mit Vorsicht geboten. Die Tagesdosis muss bei diesen Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen auch gegenüber anderen 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten gezeigt haben.

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

Ondansetron führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). Zudem traten nach Markteinführung bei Patienten unter Ondansetron Fälle von Torsade de Pointes auf. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom darf Ondansetron nicht angewendet werden. Ondansetron muss mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine QTc-Verlängerung vorliegt oder auftreten könnte, einschließlich Patienten mit Elektrolytstörungen, Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien sowie bei Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls oder Störungen des Elektrolythaushalts führen.

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

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

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

Bei Patienten mit adenotonsillaren chirurgischen Eingriffen kann die Prävention von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron okkulte Blutungen maskieren. Daher müssen diese Patienten nach Anwendung von Ondansetron sorgfältig überwacht 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.

Dieses Arzneimittel enthält 7,24 mg Natrium pro Ampulle mit 2 ml (oder 14,48 mg pro Ampulle mit 4 ml). Dies entspricht 0,36 % (oder 0,72 %) der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

#### Kinder und Jugendliche:

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

#### Durch Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV):

Wird die Dosis auf der Grundlage mg/kg KG berechnet und werden drei Dosen in 4-stündigen Abständen verabreicht, fällt die Gesamt-Tagesdosis höher aus, als wenn die Gabe in einer Einzeldosis von 5 mg/m<sup>2</sup>, gefolgt von einer oralen Dosis, verabreicht wird. Es wurden keine klinischen Studien zu einem Vergleich der Wirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Behandlungspläne durchgeführt. Ein studienübergreifender Vergleich verweist auf ähnliche Wirksamkeit der beiden Behandlungen – siehe Abschnitt 5.1

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Ondansetron wird über mehrere Isoenzyme des hepatischen Cytochrom-P450-Systems verstoffwechselt: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Bedingt durch die verschiedenen Enzyme, die an der Verstoffwechslung von Ondansetron beteiligt sein können, wird die Inhibierung oder verminderte Aktivität eines Enzyms (z. B. genetisch bedingter CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert und sollte einen nur geringen oder nicht signifikanten Einfluss auf die Gesamt-Clearance oder die erforderliche Dosis von Ondansetron ausüben.

Bei Anwendung von Ondansetron zusammen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern und/oder zu Störungen des Elektrolythaushalts führen, ist Vorsicht angezeigt (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### Arzneimittel mit serotonerger Wirkung (z. B. SSRI und SNRI):

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

*Apomorphin:* Die gleichzeitige Gabe von Apomorphin und Ondansetron ist kontraindiziert, nachdem hiernach über eine profunde Hypotonie wie auch Bewusstlosigkeit berichtet wurde [siehe Abschnitt 4.3].

*Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin:* Bei Patienten, die mit potenten CYP3A4-Induktoren (Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) behandelt wurden, waren die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Blutspiegel herabgesetzt.

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

Die Resorption von oral angewendetem Ondansetron wird durch Antazida nicht beeinflusst.

#### 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 (siehe Abschnitt 5.3).

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

#### Stillzeit

Es liegen keine vom Menschen gewonnenen Daten über die Ausscheidung von Ondansetron in die menschliche Muttermilch vor. Durchgeführte Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron bei laktierenden Tieren in die Muttermilch übergeht. Folglich wird empfohlen, dass mit Ondansetron behandelte Mütter nicht stillen.

#### Fertilität

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

Ondansetron hat keine Wirkung auf die Fortpflanzungsfähigkeit von Versuchstieren gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### 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.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden unten anhand der Systemorganklasse und Häufigkeit angeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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). Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden generell anhand klinischer Studiendaten ermittelt. Die Auftretenshäufigkeit bei Placebo wurde berücksichtigt. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen wurden generell anhand von Spontanmeldungen nach Markteinführung ermittelt.

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

Siehe Tabelle 3.

#### 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 Medizin-

**Tabelle 3**

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Selten	Sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen, manchmal schwer, einschließlich Anaphylaxie (siehe Abschnitt 4.4)
Nicht bekannt	Hautausschlag, Pruritus
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidale Reaktionen wie Dystonie, Crisis oculogyris Dyskinesie); Beobachtet ohne definitiven Nachweis bleibender klinischer Folgen.
Selten	Schwindel während der schnellen intravenösen Gabe
<b>Augenerkrankungen</b>	
Selten	Vorübergehende Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) überwiegend während der intravenösen Injektion
Sehr selten	Vorübergehende Blindheit überwiegend bei intravenöser Verabreichung; 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.
<b>Herzkrankungen (siehe Abschnitt 4.4)</b>	
Gelegentlich	Arrhythmien, Thoraxschmerzen mit oder ohne Senkung des ST-Segments, Bradykardie
Selten	Verlängerung des QT-Intervalls (einschließlich Torsade de Pointes)
Nicht bekannt	myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Häufig	Wärmegefühl oder Flushing
Gelegentlich	Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich	Schluckauf
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Obstipation (siehe Abschnitt 4.4)
Selten	Diarrhoe und Abdominalschmerz (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Asymptomatische Erhöhung der Werte bei Leberfunktionstests (siehe Abschnitt 4.4); Diese Ereignisse wurden üblicherweise bei Patienten beobachtet, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten.
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Sehr selten	schwere bullöse Hautreaktionen einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Lokale Reaktionen an der intravenösen Injektionsstelle
Nicht bekannt	Ödem

produkte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Zeichen und Symptome

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit einer Überdosierung von Ondansetron vor. Im überwiegenden Teil der Fälle waren die Symptome ähnlich wie diejenigen, die bereits für Patienten unter den empfohlenen Dosierungen mitgeteilt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die gemeldeten Manifestationen bestanden in Sehstörungen, schwerer Obstipation, Hypotonie und in einer vasovagalen Episode mit vorübergehendem AV-Block zweiten Grades. Ondansetron führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls. Bei einer Überdosierung wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

Symptome, die einem Serotonin-Syndrom entsprechen, wurden bei Fällen oraler Überdosierung bei jüngeren Kindern beobachtet.

##### 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. Im Falle einer vermuteten Überdosierung ist eine geeignete symptomatische und unterstützende Therapie angezeigt.

Die weitere Behandlung sollte gemäß klinischer Indikation erfolgen oder gemäß den Empfehlungen des nationalen Giftzentrums, sofern vorhanden.

Die Verwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Ondansetron-Überdosierung wird nicht empfohlen, da davon ausgegangen werden muss, dass die Patienten aufgrund der antiemetischen Wirkung von Ondansetron auf Ipecacuanha nicht ansprechen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Serotonin-5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten, ATC-Code: A04AA01

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein potenter, hoch selektiver 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist.

Der genaue Wirkmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und Strahlentherapie können die Freisetzung von 5-HT im Dünndarm und durch die Aktivierung afferenter Vagusnerven über 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren einen Brechreflex auslösen. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung afferenter Vagusnerven kann auch zu einer Freisetzung von 5-HT in der Area postrema am Boden des 4. Ventrikels führen, was ebenfalls über einen zentralen Mechanismus Erbrechen provozieren kann. Mithin beruht die Wirkung von Ondansetron in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytotoxischer Chemotherapie und bei Strahlentherapie wahrscheinlich auf einer Antagonisierung der 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren auf Neuronen, die sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem angetroffen werden. Ebenfalls nicht bekannt ist der Wirkmechanismus bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen, möglicherweise bestehen jedoch Gemeinsamkeiten mit demjenigen, durch den Übelkeit und Erbrechen unter Zytostatika-Behandlung hervorgerufen werden.

Untersuchungen haben ergeben, dass Ondansetron keine Auswirkungen auf die psychomotorische Funktion und keine sedierende Wirkung hat.

Die Prolaktinkonzentrationen im Plasma werden durch Ondansetron nicht verändert. Klinische Studien zeigen, dass andere Darreichungsformen von Ondansetron, z. B. Zäpfchen, weniger wirksam bei der Behandlung von Cisplatin-induzierter Übelkeit und Erbrechen sind als Ondansetron zur Injektion/als Tablette.

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Moxifloxacin) kontrollierten, Crossover-Studie mit 58 gesunden Männern und Frauen untersucht. Es wurden Dosen von 8 mg und 32 mg Ondansetron über 15 Minuten intravenös infundiert. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90%-KI) des QTcF-Intervalls (Friderica-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 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 induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV)*

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei der Kontrolle der durch eine Tumor-Chemotherapie hervorgerufenen Emesis und Übelkeit wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren bewertet (S3AB3006). An den Tagen der Chemotherapie erhielten die Patienten entweder 5 mg/m<sup>2</sup> Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8-12 Stunden oder 0,45 mg/kg Ondansetron intravenös und eine orale Placebo-Gabe nach 8 bis 12 Stunden. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 3 Tage lang 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich. Die vollständige Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie betrug 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> KO intravenös und 4 mg Ondansetron oral) und 41 % (0,45 mg/kg KG intravenös und orales Placebo).

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie (S3AB4003) mit 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren wies eine komplette Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie bei 73 % der Patienten nach, wenn Ondansetron bei einer Dosis von 5 mg/m<sup>2</sup> KO intravenös zusammen mit 2-4 mg oralem Dexamethason verabreicht wurde, und bei 71 % der Patienten, wenn Ondansetron als Sirup bei einer Dosis von 8 mg zusammen mit 2-4 mg oralem Dexamethason an den Tagen der zytotoxischen Behandlung gegeben wurde.

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

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

vollständige Kontrolle der Emesis erreicht.

Eine weitere offene, nicht vergleichende und einarmige Studie (S3A239) befasste sich mit der Wirksamkeit einer intravenösen Dosis Ondansetron von 0,15 mg/kg KG, gefolgt von zwei Ondansetron-Dosen von 4 mg bei Kindern im Alter von <12 Jahren und von 8 mg bei Kindern von ≥12 Jahren (Gesamtzahl: n=28 Kinder). Bei 42 % der Patienten wurde eine vollständige Kontrolle der Emesis erreicht.

*Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)*

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron bei der PONV-Prävention wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten (postkonzeptuelles Alter ≥44 Wochen, Gewicht ≥3 kg) untersucht. Für die Prüfungsteilnehmer war ein effektiver chirurgischer Eingriff unter Allgemeinanästhesie geplant und sie wiesen einen ASA-Status von ≤III auf. Innerhalb von fünf Minuten nach Einleiten der Narkose wurde eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg KG verabreicht. Der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen während der 24-stündigen Bewertungsphase (ITT) mindestens eine emetische Episode auftrat, lag bei Patienten unter Placebo höher als bei den mit Ondansetron behandelten Patienten (28 % versus 11 %; p<0,0001).

In vier doppelblinden placebokontrollierten Studien wurden 1469 Patienten und Patientinnen (Alter 2 bis 12 Jahre) einbezogen, die eine Allgemeinanästhesie erhielten. Patienten wurden randomisiert auf intravenöse Einzeldosen von Ondansetron (0,1 mg/kg KG bei Kindern mit 40 kg oder weniger, 4 mg bei Kindern mit mehr als 40 kg; Anzahl der Patienten = 735) oder Placebo (Anzahl der Patienten = 734). Das Prüfpräparat wurde unmittelbar vor oder nach Einleiten der Narkose über mindestens 30 Sekunden hinweg verabreicht. Ondansetron erwies sich als signifikant wirksamer als Placebo beim Verhindern von Übelkeit und Erbrechen. In Tabelle 4 werden die Resultate dieser Studien zusammengefasst.

Siehe Tabelle 4.

Die Prolaktinkonzentrationen im Plasma werden durch Ondansetron nicht verändert.

**Tabelle 4: Prävention und Behandlung von PONV bei Kindern – Ansprechen auf die Behandlung über 24 Stunden hinweg**

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-Wert
S3A380	CR	68	39	≤ 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 Episoden von Emesis, Rescue-Therapie oder Ausscheiden

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben nach wiederholter Gabe unverändert.

a) Allgemeine Eigenschaften von Ondansetron

Resorption

Nach oraler Anwendung von 8 mg wird eine Spitzenplasmakonzentration von 30 mg/ml nach ungefähr 1,5 Stunden erreicht. Bei Dosen über 8 mg nimmt die systemische Exposition gegenüber Ondansetron mehr als dosisproportional zu.

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei gesunden, männlichen Freiwilligen beträgt nach Verabreichung einer einzelnen 8-mg-Tablette ungefähr 55–60 %.

Bei Gegenwart von Nahrung ist die Bioverfügbarkeit 17 % höher. Diese Zunahme ist nicht signifikant.

Nach i.v. Verabreichung von Ondansetron wird eine vergleichbare systemische Exposition erzielt.

Verteilung

Die Plasma-Protein-Bindung beträgt 70–76 %. Das theoretische Verteilungsvolumen beträgt 2,5 l/kg.

Biotransformation

Ondansetron wird vorwiegend in der Leber von mehreren Cytochrom-P450-Enzymen, CYP3A4, CYP1A2 und CYP2D6, verstoffwechselt. Ein Mangel an dem Enzym CYP2D6 („Poor-Metabolizer-Phänotyp“ für 2D6) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron.

Elimination

Die Metaboliten werden im Urin und in den Fäzes ausgeschieden. Weniger als 5 % Ondansetron werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit von Ondansetron nach oraler oder i.v. Anwendung ist ungefähr gleich und beträgt ca. 3 Stunden.

Die Pharmakokinetik von Ondansetron verläuft generell linear mit nur geringfügigen Abweichungen während der Akkumulationsphase bis zum Erreichen des Steady-State.

b) Patientenmerkmale

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

Bei Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten (n=19), die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden, verlief die gewichtsnormalisierte Clearance um circa 30 % langsamer als bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten (n=22), war jedoch mit derjenigen von Patienten zwischen 3 und 12 Jahren vergleichbar. Für die Patientengruppe von 1 bis 4 Monaten betrug die Halbwertszeit durchschnittlich 6,7 Stunden im Vergleich zu 2,9 Stunden bei

Patienten im Altersbereich von 5 bis 24 Monaten und von 3 bis 12 Jahren. Die Differenzen bei den pharmakokinetischen Parametern in der Patientenpopulation im Alter von 1 bis 4 Monaten können teilweise durch den höheren Prozentsatz an Körperflüssigkeit bei Neugeborenen und Kleinkindern sowie durch ein höheres Verteilungsvolumen für wasserlösliche Arzneimittel wie Ondansetron erklärt werden.

Bei Kindern im Alter zwischen 3 und 12 Jahren, die einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterzogen wurden, waren im Vergleich zu Erwachsenen die absoluten Werte sowohl für die Clearance als auch das Verteilungsvolumen von Ondansetron reduziert. Beide Parameter stiegen auf lineare Weise mit dem Körpergewicht an und ab dem Alter von 12 Jahren näherten sich die Werte denjenigen für junge Erwachsene an. Erfolgte eine Normalisierung der Werte für Clearance und Verteilungsvolumen durch das Körpergewicht, dann waren die Werte dieser Parameter für die verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Auf dem Körpergewicht basierende Dosierung erbringt eine Kompensation für altersbezogene Veränderungen und eine effektive Normalisierung der systemischen Exposition pädiatrischer Patienten.

Siehe Tabelle 5.

Nach der intravenösen Gabe von Ondansetron an 428 Prüfungsteilnehmer (Karzinompatienten, OP Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren wurde eine Analyse der Populationspharmakokinetik durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse war die systemische Aussetzung (AUC) zu Ondansetron nach der oralen oder intravenösen Applikation bei Kindern und Jugendlichen derjenigen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurde – mit Ausnahme von Säuglingen im Alter 1 bis 4 Monaten. Das Volumen stand zum Alter in Beziehung und lag bei Erwachsenen niedriger als bei Säug-

lingen und Kindern. Die Clearance stand mit dem Körpergewicht, nicht aber mit dem Lebensalter in Beziehung – mit Ausnahme von Säuglingen zwischen 1 bis 4 Monaten. Angesichts der kleinen Zahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Prüfungsteilnehmer lässt sich nur schwer schlussfolgern, ob bei Säuglingen von 1 bis 4 Monaten ein zusätzlicher, altersbezogener Rückgang bei der Clearance auftrat oder ob es sich lediglich um eine inhärente Variabilität handelte. Nachdem PONV bei Patienten im Alter von weniger als 6 Monaten nur mit einer Einzeldosis behandelt wird, sollte eine verminderte Clearance wahrscheinlich keinen klinischen Stellenwert haben.

Ältere Patienten

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

Basierend auf neueren Modellen bezüglich Ondansetron-Konzentrationen im Plasma und Expositions-Reaktions-Beziehungen wird nach intravenöser Injektion von Ondansetron 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 von 65 bis 75 Jahren und für Patienten über 75 Jahre für die intravenöse Anwendung gegeben (siehe Abschnitt 4.2). Für orale Darreichungsformen und Zäpfchen ist keine Anpassung der Dosierungsempfehlungen erforderlich.

**Tabelle 5: Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten zwischen 1 Monat und 18 Jahren**

Studie	Patientenpopulation (i.v. Gabe)	Alter	N	AUC	CL	VD <sub>ss</sub>	T <sub>1/2</sub>
				(ng.u/ml)	(l/u/kg)	(l/kg)	(u)
				Geometrisches Mittel			Mittelwert
S3A40319 <sup>1</sup>	Operation (0,1 oder 0,2 mg/kg)	1–4 Monate	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 <sup>1</sup>	Operation (0,1 oder 0,2 mg/kg)	5–24 Monate	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 und S3A40319 Pop PK <sup>2,3</sup>	Krebs/ Operation (0,15 mg/kg alle 4 h / 0,1 oder 0,2 mg/kg)	1–48 Monate	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 <sup>4</sup>	Operation (2 mg oder 4 mg)	3–12 Jahre	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Krebs (0,15 mg/kg alle 4 h)	4–18 Jahre	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Einmalige intravenöse Gabe Ondansetron: 0,1 oder 0,2 mg/kg

2 Populationspharmakokinetik: 64 % Krebspatienten, 36 % chirurgische Patienten

3 Geschätzte Population; AUC basierend auf einer Dosis von 0,15 mg/kg

4 Einmalige intravenöse Gabe Ondansetron: 2 mg (3–7 Jahre) oder 4 mg (8–12 Jahre).

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich reduziert, mit verlängerten Eliminationshalbwertszeiten (15–32 Stunden) und die orale Bioverfügbarkeit nähert sich infolge der verringerten präsystemischen Verstoffwechslung 100 %.

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 31–60 ml/min) sind sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen reduziert; dies führt zu einer klinisch nicht signifikanten Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit (auf 6,5 Stunden nach i.v. und 7,1 Stunden nach oraler Anwendung). Dieser Anstieg ist klinisch nicht signifikant. Eine Studie bei Hämodialysepatienten (Kreatinin-Clearance < 15 ml/min) zeigte eine unveränderte Pharmakokinetik von Ondansetron (die Untersuchung erfolgte zwischen den Dialysen).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ondansetron und seine Metaboliten reichern sich in der Milch von Ratten mit einem Milch:Plasma-Verhältnis von 5,2:1 an.

In Studien mit Ratten und Kaninchen zur embryo-fetalen Entwicklung und in Toxizitätsstudien zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten zeigte Ondansetron keine signifikante Wirkung auf die Muttertiere, die Entwicklung der Nachkommen und die Fortpflanzungsfähigkeit. Die Dosierungen waren etwa 6- bzw. 24-fach höher als die für den Menschen empfohlene orale Maximaldosis, bezogen auf die Körperoberfläche.

Eine Studie an klonierten humanen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Ondansetron in klinisch relevanten Konzentrationen die kardiale Repolarisation über eine Blockade der HERG-Kaliumkanäle beeinflussen kann. Eine dosisabhängige QT Verlängerung wurde in einer umfassenden QT Studie bei freiwilligen Versuchspersonen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure-Monohydrat  
Natriumcitrat  
Natriumchlorid  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)  
Salzsäure, konzentriert (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, außer den in Abschnitt 6.6 angegebenen.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**Ungeöffnet

3 Jahre

Injektionslösung

Nach dem Öffnen sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden.

Infusionslösung

Für die in Abschnitt 6.6 angegebenen Lösungen wurde die chemische und physikalische Stabilität nach Ansetzen für einen Zeitraum von 7 Tagen bei 25 °C und 2–8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Falls eine sofortige Verwendung nicht vorgesehen ist, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise dürfen 24 Stunden bei 28 °C nicht überschritten werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

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

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ampullen aus Klarglas, Typ I/ Braunglasampullen

2 ml:  
Packungsgrößen:

Karton mit 10 Ampullen.  
Karton mit 5 Ampullen.

4 ml:  
Packungsgrößen:  
Karton mit 10 Ampullen.  
Karton mit 5 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Die Lösung darf nicht autoklaviert werden.

Ondansetron Accord darf nur mit den empfohlenen Infusionslösungen gemischt werden:

Natriumchlorid-Lösung zur intravenösen Infusion, BP, 0,9 % w/v

Glucose-Lösung zur intravenösen Infusion, BP, 5 % w/v

Mannitol-Lösung zur intravenösen Infusion, BP, 10 % w/v

Ringer-Lösung zur intravenösen Infusion

Kaliumchlorid-Lösung 0,3 % w/v und Natriumchlorid-Lösung 0,9 % w/v zur intravenösen Infusion

Kaliumchlorid-Lösung 0,3 % w/v und Glucose-Lösung, BP, 5 % w/v zur intravenösen Infusion

Die Stabilität von Ondansetron Accord nach Verdünnung mit den empfohlenen Infusionslösungen wurde bei Konzentrationen von 0,016 mg/ml und 0,64 mg/ml nachgewiesen.

Es wurden Kompatibilitätsprüfungen durchgeführt mit Infusionsbeuteln und -besteck aus Polyvinylchlorid, mit Polyethylen-Infusionsbeuteln, Glasampullen Typ 1 und Polypropylen-Spritzen. Verdünnungen von Ondansetron Accord in 10 % Mannitol-, Ringer-Injektionslösung, 0,3 % Kaliumchlorid- und 0,9 % Natriumchlorid-Injektionslösung, 0,3 % Kaliumchlorid- und 5 % Dextrose-Injektionslösung, 0,9 % Natriumchlorid- und 5 % Glucose-Injektionslösung sind nachweislich stabil in Polyvinylchlorid-Infusionsbeuteln und -bestecken, Polyethylen-Infusionsbeuteln, Glasbehältnissen vom Typ 1 und in Polypropylen-Spritzen.

**Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln:** Ondansetron Accord kann anhand einer intravenösen Infusion unter Nutzung von 0,9 % Natriumchlorid- und 5 % Dextrose-Injektionslösung bei 1 mg/Stunde, z. B. aus einem Infusionsbeutel oder über eine Spritzenpumpe, verabreicht werden. Die folgenden Substanzen können über das Y-Stück eines Bestecks für die Ondansetron-Verabreichung bei Konzentrationen von Ondansetron von 16 bis 160 Mikrogramm/ml (z. B. 8 mg/500 ml beziehungsweise 8 mg/50 ml) zugeführt werden:

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

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

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

Ceftazidim: In Wasser für Injektionszwecke laut Herstelleranweisung angesetzte Dosen im Bereich von 250 mg bis 2000 mg (2,5 ml für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim) und Gabe als intravenöse Bolusinjektion über circa 5 Minuten.

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

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

Dexamethason: Dexamethason-Natriumphosphat, 20 mg, kann als langsame intravenöse Injektion von 2-5 Minuten Dauer über das Y Stück eines Infusionsbestecks gegeben werden, das über circa 15 Minuten eine Ondansetron-Dosis von 8 oder 16 mg abgibt, die in 50-100 ml einer kompatiblen Infusionslösung angesetzt wurde. Es wurde die Kompatibilität zwischen Dexamethason-Natriumphosphat und Ondansetron nachgewiesen, was die Verabreichung dieser Wirkstoffe über das gleiche Infusionsbesteck bei Konzentrationen unterstützt, die 32 Mikrogramm – 2,5 mg/ml für Dexamethason-Natriumphosphat und 8 Mikrogramm – 0,75 mg/ml für Ondansetron entsprechen.

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

Verdünnte Lösungen sind lichtgeschützt aufzubewahren.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Niederlande

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

70387.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
18.02.2011

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
11.05.2017

## 10. STAND DER INFORMATION

07/2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig