

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron Accord 4 mg/2 ml
Lösung zur Injektion/Infusion in
einer Fertigspritze

Ondansetron Accord 8 mg/4 ml
Lösung zur Injektion/Infusion in
einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung
in einer Fertigspritze enthält 2 mg On-
dansetron (als Ondansetronhydro-
chlorid-Dihydrat).

Jede Fertigspritze mit 2 ml enthält
4 mg Ondansetron (als Ondansetron-
hydrochlorid-Dihydrat).

Jede Fertigspritze mit 4 ml enthält
8 mg Ondansetron (als Ondansetron-
hydrochlorid-Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter
Wirkung: Jeder ml Injektions-/Infusions-
lösung in einer Fertigspritze enthält
3,60 mg Natrium als Natriumcitrat,
Natriumchlorid und Natriumhydroxid.

Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung in einer
Fertigspritze

Klare, farblose Lösung, frei von sicht-
baren Partikeln.

pH: 3,30 bis 4,00

Osmolalität: 270 mOsm/kg bis
330 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Erwachsene

Behandlung von durch zytotoxische
Chemotherapie oder Strahlentherapie
induzierter Nausea und Emesis, sowie
Prävention und Therapie der postope-
rativen Nausea und Emesis.

Kinder und Jugendliche

Behandlung von durch Chemotherapie
induzierter Nausea und Emesis bei
Kindern im Alter von ≥ 6 Monaten.
Zu oral verabreichtem Ondansetron
für die Prävention und Behandlung
von postoperativer Nausea und Eme-
sis wurden bislang keine Studien
durchgeführt. Für die Vorbeugung
und Behandlung der postoperativen
Nausea und Emesis wird bei Kindern
im Alter von ≥ 1 Monat eine i.v. Injek-
tion empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Durch Chemo- und Strahlentherapie
induzierte Nausea und Emesis**Erwachsene

Das emetogene Potenzial einer Krebs-
behandlung kann je nach Dosen und
Kombinationen der verwendeten
Chemo- und Strahlentherapie-Sche-
mata variieren. Die Wahl des Dosie-
rungsschemas sollte sich durch den
Schweregrad der Emesis bestimmen.

Die Art der Anwendung und die Dosis
von Ondansetron sollten im Bereich
von 8-32 mg/Tag flexibel sein und wie
folgt gewählt werden.

Emetogene Chemotherapie und
Strahlentherapie:

In den ersten 24 Stunden nach einer
Chemo- oder Strahlentherapie wird
folgendes Dosierungsschema emp-
fohlen:

- eine Einzeldosis von 8 mg als lang-
same intravenöse Injektion (inner-
halb von nicht weniger als 30 Sekun-
den) oder eine intramuskuläre Injek-
tion unmittelbar vor Beginn der
Chemo- bzw. Strahlentherapie, gef-
olgt von 8 mg oral alle 12 Stunden.

Stark emetisch wirkende Chemo-
therapie:

Bei Patienten, die eine stark emetisch
wirkende Chemotherapie, z. B. hoch
dosierte Cisplatin, erhalten, kann
Ondansetron entweder oral, rektal,
intravenös oder intramuskulär ge-
geben werden. In den ersten 24 Stun-
den einer Chemotherapie hat sich
Ondansetron bei den folgenden Do-
sierungen als gleich wirksam erwiesen:

- Eine Einzeldosis von 8 mg Ondan-
setron als langsame intravenöse
Injektion (nicht weniger als 30 Sek-
unden) oder intramuskulär unmit-
telbar vor Gabe des Chemotherapeu-
tikums.
- Eine Dosis von 8 mg Ondansetron
als langsame intravenöse Injektion
(nicht weniger als 30 Sekunden)
oder intramuskuläre Injektion un-
mittelbar vor Gabe des Chemothe-
rapeutikums, gefolgt von zwei wei-
teren intravenösen Injektionen (nicht
weniger als 30 Sekunden) oder
intramuskulären Dosen von 8 mg
Ondansetron im Abstand von vier
Stunden oder von einer Dauerinfu-
sion von 1 mg/Stunde bis zu einer
Dauer von 24 Stunden.
- Eine maximale intravenöse Initial-
dosis von 16 mg Ondansetron un-
mittelbar vor Gabe des Chemothe-
rapeutikums als Infusion (verdünnt
in 50 bis 100 ml Kochsalzlösung
oder einer anderen kompatiblen
Lösung, siehe Abschnitt 6.6) über
mindestens 15 Minuten. Nach der
initialen Ondansetron-Dosis können
2 zusätzliche intravenöse Dosen
von je 8 mg (über mindestens 30 Se-
kunden) oder intramuskuläre Dosen
im Abstand von je 4 Stunden ver-
abreicht werden.

- Aufgrund des dosisabhängigen An-
stiegs des Risikos einer Verlänge-
rung des QT Intervalls darf eine
Einzeldosis 16 mg nicht überschrei-
ten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und
5.1).

Die Auswahl des Dosierungsschemas
soll anhand der Schwere des Erbre-
chens bestimmt werden. Bei stark
emetisch wirkenden Chemotherapien
kann die Wirkung von Ondansetron
durch eine zusätzliche Gabe einer in-
travenösen Einzeldosis von 20 mg
Dexamethason-Natriumphosphat vor
der Chemotherapie verstärkt werden.

Kinder und JugendlicheDurch Chemotherapie induzierte
Nausea und Emesis bei Kindern im
Alter von ≥ 6 Monaten und Jugend-
lichen

Die Dosis zur Behandlung von durch
Chemotherapie induzierter Nausea
und Emesis kann auf Grundlage der
Körperoberfläche oder des Körper-
gewichts berechnet werden – siehe
unten. Eine Dosierung nach Körper-
gewicht führt im Vergleich zu einer
Dosierung nach Körperoberfläche zu
höheren Tagesgesamtdosen – siehe
Abschnitt 4.4 und 5.1.

Ondansetron sollte mit 5 % Dextrose
oder 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid-
Infusionslösung oder einer anderen
kompatiblen Infusionsflüssigkeit (siehe
Abschnitt 6.6) verdünnt und über einen
Zeitraum von mindestens 15 Minu-
ten intravenös verabreicht werden.

Es sind keine Daten aus kontrollierten
klinischen Studien zur Anwendung
von Ondansetron Accord zur Präven-
tion von verzögerter oder verlänger-
ter Chemotherapie-induzierter Nausea
und Emesis vorhanden. Es sind keine
Daten aus kontrollierten klinischen
Studien zur Anwendung von Ondan-
setron Accord bei Strahlentherapie-
induzierter Nausea und Emesis bei
Kindern vorhanden.

Dosierung nach Körperoberfläche

Ondansetron soll unmittelbar vor der
Chemotherapie als intravenöse Ein-
zeldosis von 5 mg/m² verabreicht wer-
den. Eine i.v.-Einzeldosis darf 8 mg
nicht überschreiten.

Die Gabe von oralen Dosen kann
12 Stunden später begonnen werden
und kann über einen Zeitraum von
bis zu 5 Tagen fortgeführt werden
(siehe Tabelle 1).

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

*Siehe Tabelle 1 auf der folgenden
Seite.*

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 soll unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 0,15 mg/kg (KG) verabreicht werden. Eine i.v.-Einzeldosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Zwei weitere i.v. Dosen können alle 4 Stunden verabreicht werden. Die Gabe von oralen Dosen kann 12 Stunden später begonnen werden und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgeführt werden (siehe Tabelle 2).

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

Siehe Tabelle 2.

Besondere Patientenpopulationen (alle Indikationen)

Ältere Patienten

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

Bei Patienten von 75 Jahren und älter darf die intravenöse Initialdosis von 8 mg Ondansetron nicht überschritten werden. Alle intravenösen Dosen sollten in 50 bis 100 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und über 15 Minuten infundiert werden.

Nach der initialen Dosis von 8 mg können 2 weitere Dosen von 8 mg über 15 Minuten als Infusion verabreicht

werden; zwischen den Gaben müssen jeweils mindestens 4 Stunden liegen (siehe Abschnitt 5.2).

Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahre ohne Anpassung der Dosis, Verabreichungshäufigkeit oder Verabreichungsmethode gut vertragen.

Postoperative Nausea und Emesis

Erwachsene

Zur Prävention von postoperativer Nausea und Emesis:

Ondansetron kann als Einzeldosis von 4 mg intramuskulär oder als langsame intravenöse Injektion zum Zeitpunkt der Anästhesieeinleitung oder als Einzeldosis von 16 mg oral eine Stunde vor der Anästhesie verabreicht werden.

Zur Behandlung von bestehender postoperativer Nausea und Emesis: Es wird eine Einzeldosis von 4 mg empfohlen, die intramuskulär oder als langsame intravenöse Injektion gegeben wird.

Kinder und Jugendliche – Postoperative Nausea und Emesis bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat und Jugendlichen

Zur Prävention von postoperativer Nausea und Emesis vor einem allgemeinen chirurgischen Eingriff: Zur Vorbeugung von postoperativer Nausea und Emesis bei pädiatrischen Patienten, die unter Vollnarkose operiert werden, kann eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg (KG) (bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg) als eine langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) entweder vor, bei oder nach der Narkoseeinleitung gegeben werden.

Zur Behandlung von postoperativer Nausea und Emesis nach der Operation bei pädiatrischen Patienten, die unter Vollnarkose operiert werden, kann eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg (KG) (bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg) als eine langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) gegeben werden.

Für Kinder unter 2 Jahren sind keine Daten über die Anwendung von Ondansetron zur Behandlung von postoperativer Nausea und Emesis verfügbar.

Besondere Patientenpopulationen (alle Indikationen)

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron in der Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Nausea und Emesis bei älteren Patienten vor. Ondansetron wird jedoch von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant erhöht. Die Tagesgesamtdosis von 8 mg darf bei diesen Patienten nicht überschritten werden.

Patienten mit schlechtem Spartein/Debrisoquin-Metabolismus

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten, die als schlechte Spartein- oder Debrisoquin-Metabolisierer eingestuft sind, nicht verändert. Folglich führen wiederholte Dosen bei diesen Patienten zu Expositionsspiegeln des Wirkstoffes, die sich von jenen der allgemeinen Population nicht unterscheiden. Es ist keine Anpassung der Tagesdosis oder der Dosisfrequenz erforderlich.

Art der Anwendung

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

Anleitungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

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

Tabelle 1: Dosierung nach Körperoberfläche bei Chemotherapie – Kinder im Alter von ≥ 6 Monaten und Jugendliche

Körperoberfläche	Tag 1 ^(a, b)	Tage 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg Sirup nach 12 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden
$\geq 0,6$ m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg Sirup nach 12 Stunden	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

^a Eine i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

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

Hinweis: Es sind möglicherweise nicht alle Darreichungsformen erhältlich.

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

Körpergewicht	Tag 1 ^(a, b)	Tage 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

^a Eine i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

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

Hinweis: Es sind möglicherweise nicht alle Darreichungsformen erhältlich.

^c Mit den 4-mg-Tabletten kann keine 2-mg-Dosis erreicht werden, da sie nicht in zwei Dosen aufgeteilt werden dürfen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Begleitende Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere selektive 5HT₃-Rezeptorantagonisten zeigten.

Bei Auftreten von Atembeschwerden sollten diese symptomatisch behandelt und aufmerksam durch das medizinische Personal überwacht werden, da Atembeschwerden ein Signal für Überempfindlichkeitsreaktionen sein können.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall (siehe Abschnitt 5.1). Außerdem wurden nach Markteinführung bei Patienten die Ondansetron erhielten, Fälle von Torsade de Pointes berichtet. Bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom soll Ondansetron vermieden werden. Ondansetron soll bei Patienten, welche eine Verlängerung der QT-Zeit aufweisen oder bei denen sich eine verlängerte QTc-Zeit entwickeln kann, mit Vorsicht angewendet werden, einschließlich bei Patienten mit Elektrolytstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien oder bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytstörungen hervorrufen.

Für mit Ondansetron behandelte Patienten wurden Fälle von myokardialer Ischämie, vorwiegend während einer intravenösen Verabreichung, berichtet. Patienten sollten während der intravenösen Verabreichung und danach eng auf Symptome einer myokardialen Ischämie überwacht werden. Sollte sich nach der Verabreichung von Ondansetron eine myokardiale Ischämie entwickeln, kann eine medizinische Intervention erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

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

Nach Markteinführung wurden Fälle eines Serotonin-Syndroms (einschließlich verändertem mentalem Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Abnormalitäten) nach der gleichzeitigen Gabe von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)) beschrieben. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch erforderlich sein sollte, wird eine engmaschige Überwachung des Patienten empfohlen.

Da Ondansetron die Dickdarmpassage verlangsamt, sollten Patienten mit Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion nach Gabe von Ondansetron überwacht werden.

Nach adenotonsillären Eingriffen kann eine Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron verborgene Blutungen maskieren. Daher sollten solche Patienten nach der Behandlung mit Ondansetron sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

Pädiatrische Patienten, die Ondansetron zusammen mit hepatotoxischen Chemotherapeutika erhalten, sollten eng auf Leberfunktionsstörungen hin überwacht werden.

Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis: Wird die Dosis auf der Grundlage von 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/m², gefolgt von einer oralen Dosis, verabreicht wird. Es wurden keine klinischen Studien zum Vergleich der Wirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Behandlungspläne durchgeführt. Ein studienübergreifender Vergleich verweist auf ähnliche Wirksamkeit der beiden Behandlungen (siehe Abschnitt 5.1).

Ondansetron enthält Natrium

Ondansetron enthält 3,60 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,18% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es deutet nichts darauf hin, dass Ondansetron den Metabolismus anderer, gewöhnlich gleichzeitig verabreichter Arzneimittel, induziert oder hemmt. Spezielle Studien haben gezeigt, dass unter Ondansetron keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lidocain, Thiopental oder Propofol auftreten.

Ondansetron wird über mehrere Cytochrom-P450-Isoenzyme – CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2 – der Leber metabolisiert. Da eine Vielzahl an metabolischen Enzymen Ondansetron verstoffwechseln können, wird eine Enzyminhibition oder reduzierte Aktivität eines Enzyms (z. B. genetisch bedingter CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert. Daher sollte es zu keiner signifikanten Veränderung der Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs kommen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern und/oder zu Störungen des Elektrolyt-Haushalts führen, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI): Nach Markteinführung wurden Fälle eines serotonergen Syndroms (einschließlich verändertem mentalem Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Abnormalitäten) nach der gleichzeitigen Gabe von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRI und SNRI) beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Apomorphin: Berichten zufolge kam es bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit Apomorphin-Hydrochlorid zu schwerer Hypotonie und Bewusstseinsverlust. Die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin ist kontraindiziert.

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin: Bei Patienten, die mit starken CYP3A4-Induktoren behandelt wurden (z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Rifampicin), waren die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Ondansetron-Konzentrationen im Blut waren vermindert.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen.

Schwangerschaft

Ausgehend von der Erfahrung beim Menschen aus epidemiologischen Studien wird vermutet, dass Ondansetron orofaziale Fehlbildungen verursacht, wenn es im ersten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht wird.

In einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren war die Anwendung von Ondansetron im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten verbunden (3 zusätzliche Fälle pro 10.000 behandelten Frauen; adjustiertes relatives Risiko, 1,24, (95 % KI 1,03-1,48)).

Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Herzfehlbildungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität.

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

Stillzeit

Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron in die Muttermilch von laktierenden Tieren übertritt. Daher wird empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, ihre Säuglinge nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Ondansetron auf die menschliche Fortpflanzungsfähigkeit vor.

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. Psychomotorische Untersuchungen haben ergeben, dass Ondansetron das Leistungsvermögen nicht beeinflusst und keine Sedierung verursacht. Es wird davon ausgegangen, dass die pharmakologische Wirkung von Ondansetron Tätigkeiten dieser Art nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Liste nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgeführt. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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

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

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

Erkrankungen des Immunsystems

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

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Krampfanfälle, Störung im Bewegungsablauf (einschließlich extrapyramidale Reaktionen wie etwa dystonische Reaktionen,

krisehafte Störung der Okulomotorik und Dyskinesie)⁽¹⁾

Selten: Benommenheit vorwiegend bei schneller i.v. Verabreichung

Augenerkrankungen

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

Sehr selten: Vorübergehende Blindheit vorwiegend bei i.v. Verabreichung⁽²⁾

Herzkrankungen

Gelegentlich: Arrhythmie, Brustschmerz mit oder ohne ST-Streckensenkung im EKG, Bradykardie

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

Nicht bekannt: myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl oder Hitzewallungen

Gelegentlich: Blutdruckabfall

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatische Erhöhung der Leberfunktionswerte⁽³⁾

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten: Toxisches Ekzem, inklusive toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Irritationen an der Einstichstelle bei i.v.-Verabreichung

1. Ohne definitiven Hinweis auf bleibende klinische Folgen.
2. In der Mehrheit der berichteten Fälle von Blindheit kam es innerhalb von 20 Minuten zur vollständigen Erholung. Die meisten betroffenen Patienten waren mit chemotherapeutischen Substanzen behandelt worden, die Cisplatin enthielten. Einige der Fälle von vorübergehender Erblindung waren kortikal verursacht.
3. Diese Nebenwirkungen traten üblicherweise bei Patienten auf, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhalten hatten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit einer Ondansetron-Überdosierung vor. In den meisten Fällen waren die Symptome ähnlich denen, die bereits bei Patienten nach empfohlener Dosierung berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Manifestationen einer Überdosierung beinhalteten Sehstörungen, schwere Verstopfung, niedrigen Blutdruck und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block zweiten Grades.

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

Kinder und Jugendliche

Es wurden Fälle gemeldet, in denen Säuglinge und Kinder im Alter von 12 Monaten bis 2 Jahren versehentlich Überdosen von Ondansetron geschluckt haben und bei denen die aufgetretenen Symptome zu einem Serotonin-Syndrom passen (die geschätzte aufgenommene Menge überschritt 4 mg/kg).

Therapie

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen Ondansetron, daher sollten bei Verdacht auf Überdosierung eine geeignete symptomatische Therapie und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein potenter, hoch selektiver 5-HT₃-Rezeptorantagonist. Der genaue Wirkungsmechanismus bei der Kontrolle von Emesis und Nausea ist nicht bekannt. Zytotoxisch wirkende Chemotherapeutika und Strahlenbehandlung können eine Freisetzung von 5HT im Dünndarm bewirken, wobei durch Aktivierung der

afferenten Vagusfasern über die 5-HT₃-Rezeptoren der Brechreflex ausgelöst wird. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung der afferenten Vagusfasern kann auch eine Freisetzung von 5HT in die am Boden des vierten Ventrikels gelegene Area postrema bewirken, was die Emesis über zentrale Mechanismen noch weiter fördert. Daher ist die Wirkung von Ondansetron in der Behandlung von durch Chemo- und Strahlentherapie induzierter Nausea und Emesis wahrscheinlich auf den kompetitiven Antagonismus an 5-HT₃-Rezeptoren von Neuronen im peripheren und zentralen Nervensystem zurückzuführen.

Die Wirkmechanismen bei postoperativer Nausea und Emesis sind nicht bekannt, vermutlich verläuft dieser ähnlich wie bei der durch Chemotherapie hervorgerufenen Übelkeit und Emesis. Die Rolle von Ondansetron bei Opiat-induziertem Erbrechen ist noch nicht bekannt.

Pharmakodynamische Wirkung

Ondansetron verändert nicht die Pro-laktin-Konzentration im Plasma.

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo- und positiv-kontrollierten (Moxifloxacin) Crossover-Studie bei 58 gesunden erwachsenen Männern und Frauen untersucht. Ondansetron-Dosen von 8 mg und 32 mg wurden intravenös über einen Zeitraum von 15 Minuten verabreicht. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die höchste durchschnittliche (Obergrenze von 90 % CI) QTcF-Differenz nach der Baseline-Korrektur im Vergleich zu Placebo 19,6 (21,5) ms. Bei der niedrigeren getesteten Dosis von 8 mg betrug die höchste durchschnittliche (Obergrenze von 90 % CI) QTcF-Differenz nach der Baseline-Korrektur im Vergleich zu Placebo 5,8 (7,8) ms. Bei dieser Studie waren keine QTcF-Messungen höher als 480 ms und keine QTcF-Verlängerung war höher als 60 ms. Keine signifikanten Veränderungen konnten bei den gemessenen elektrokardiographischen PR- oder QRS-Intervallen festgestellt werden.

Kinder und Jugendliche

Chemotherapie-induzierte Nausea und Emesis

Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Kontrolle von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit wurde in einer doppelblinden, randomisierten klinischen Studie mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren untersucht (S3AB3006). Die Patienten erhielten an den Behandlungstagen entweder 5 mg/m² Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8 bis 12 Stunden oder 0,45 mg/kg Ondansetron intravenös und Placebo oral nach 8 bis 12 Stunden. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei Tage lang 4 mg Ondansetron Sirup zweimal täglich. Die komplette

Kontrolle über das Erbrechen betrug am schlimmsten Therapietag 49 % (5 mg/m² i.v. und 4 mg Ondansetron p.o.) und 41 % (0,45 mg/kg i.v. und Placebo p.o.). Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder 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 schlimmsten Therapietag eine komplette Kontrolle über das Erbrechen bei:

73 % der Patienten, die eine intravenöse Gabe von 5 mg/m² Ondansetron mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral erhielten und bei

71 % der Patienten, die 8 mg Ondansetron als Sirup mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral an den Chemotherapie-tagen erhielten.

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

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten wurde in einer offenen, nicht vergleichenden, einarmigen Studie untersucht (S3A40320). Alle Kinder erhielten drei Dosen Ondansetron i.v. (je 0,15 mg/kg KG), die 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und dann 4 und 8 Stunden nach der ersten Dosis verabreicht wurden. Eine komplette Kontrolle über das Erbrechen wurde bei 56 % der Patienten erreicht.

In einer anderen offenen, nicht vergleichenden, einarmigen Studie (S3A239) mit insgesamt 28 Kindern wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/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 Nausea und Emesis

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Nausea und Emesis

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

Vier doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien wurden mit 1469 männlichen und weiblichen Patienten (im Alter von 2 bis 12 Jahren) bei Vollnarkose durchgeführt. Die Patienten wurden entweder auf intravenöse Einzeldosen Ondansetron (0,1 mg/kg KG für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger, 4 mg für pädiatrische Patienten über 40 kg (n = 735 Patienten)) oder Placebo (n = 734) randomisiert. Die Studienmedikation wurde über mindestens 30 Sekunden unmittelbar vor oder nach Einleitung der Anästhesie gegeben. Ondansetron war signifikant wirksamer in der Prävention von Nausea und Emesis als Placebo. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ondansetron wird nach oraler Gabe passiv und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus. Plasmaspitzenkonzentrationen von 30 ng/ml treten ca. 1,5 Stunden nach Gabe einer 8-mg-Dosis auf. Der Anstieg der systemischen Ondansetron-Exposition verläuft bei Dosierungen über 8 mg überproportional, was möglicherweise eine gewisse Minderung des First-pass-Metabolismus bei höheren oralen Dosen widerspiegeln kann. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei gesunden männlichen Freiwilligen beträgt nach Verabreichung einer einzelnen 8-mg-Tablette ungefähr 55 bis 60 %. Die orale Bioverfügbarkeit ist bei Vorliegen von Nahrung geringfügig erhöht, bleibt jedoch durch Antacida unbeeinflusst.

Tabelle 3: Prävention und Behandlung von postoperativer Nausea und Emesis bei pädiatrischen Patienten – Ansprechen auf die Behandlung über 24 Stunden

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-Wert
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Keine Nausea	64	51	0,004
S3GT11	Keine Emesis	60	47	0,004

CR = ohne emetische Episode, Notversorgung oder Studienabbruch

Nach intravenöser Infusion von 4 mg Ondansetron über 5 Minuten werden im Plasma Spitzenkonzentrationen von etwa 65 ng/ml erreicht. Nach der intramuskulären Gabe von Ondansetron werden innerhalb von 10 Minuten der Injektion Spitzenkonzentrationen von ca. 25 ng/ml im Plasma nachgewiesen.

Verteilung

Die Verfügbarkeit von Ondansetron nach oraler, intramuskulärer und intravenöser Gabe ist vergleichbar bei einer terminalen Halbwertszeit von annähernd 3 Stunden und einem Steady-State-Volumen von etwa 140 l. Eine gleichwertige systemische Exposition wird nach intramuskulärer und intravenöser Applikation von Ondansetron erreicht.

Ondansetron wird nicht stark an Proteine gebunden (70-76 %).

Elimination

Die Clearance von Ondansetron aus dem systemischen Kreislauf erfolgt überwiegend durch hepatische Verstoffwechslung über mehrere enzymatische Wege. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben nach wiederholter Gabe unverändert.

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.

Eine populationspharmakokinetische Analyse wurde an 428 Personen (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahre nach i.v. Verabreichung von Ondansetron durchgeführt. Basierend auf dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder i.v. Verabreichung in Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit der von Erwachsenen, mit der Ausnahme von Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Volumen war altersabhängig und bei Erwachsenen geringer als bei Säuglingen und Kindern. Die Clearance war abhängig vom Gewicht, aber nicht vom Alter, mit der Ausnahme von Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Es ist schwierig daraus zu folgern, ob eine zusätzliche Reduktion der Clearance in Abhängigkeit vom Alter bei Säuglingen von 1 bis 4 Monaten stattgefunden hat oder ob die Ursache einfach eine inhärente Variabilität aufgrund der geringen Patientenzahl, die in dieser Altersgruppe untersucht wurde, zu sehen ist. Da Patienten, die jünger als 6 Monate sind, nur eine Einzeldosis zur Prophylaxe von postoperativer Nausea und Erbrechen verabreicht wird, ist eine verminderte Clearance wahrscheinlich klinisch irrelevant.

Ältere Patienten

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

Basierend auf neueren Modellen zu Ondansetron-Konzentrationen im Plasma und Expositions-Reaktions-Beziehungen wird bei Patienten ≥ 75 Jahre ein größerer Einfluss auf den QTcF-Wert verglichen mit jüngeren Erwachsenen vorhergesagt. Für die intravenöse Gabe werden spezifische Dosis-Informationen für Patienten über 65 Jahre und für Patienten über 75 Jahre gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlecht

Bei der Disposition von Ondansetron zeigten sich geschlechtliche Unterschiede: Bei weibliche Patienten wurden eine höhere Rate und ein höheres Ausmaß der Absorption einer oralen Dosis sowie eine geringere systemische Clearance und Volumenverteilung verzeichnet (gewichtsjadjustiert).

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die systemische Clearance von Ondansetron nach der oralen, intravenösen und intramuskulären Anwendung deutlich reduziert, die Eliminationshalbwertszeit (15 bis 32 Stunden) verlängert, und die orale Bioverfügbarkeit nähert sich infolge der verringerten prä-systemischen Verstoffwechslung 100 %. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Pharmakokinetik von Ondansetron nach Gabe als Suppositorium nicht bewertet worden.

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 akkumulieren in der Muttermilch von Ratten, das Milch/Plasma-Verhältnis betrug 5,2:1. Eine Studie an geklonten humanen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Ondansetron das Potenzial besitzt, die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat

Natriumcitrat (Ph.Eur.)

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (0,01 - 0,2 % w/v) (zur pH-Einstellung) (pH 3,3 - 4)

Salzsäure 36 % (zur pH-Einstellung) (pH 3,3 - 4)

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Injektion

Nach Anbruch ist das Arzneimittel sofort zu verwenden.

Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnung mit den in Abschnitt 6.6 angegebenen Lösungen wurde 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 2 bis 8 °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.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist in braunen Spritzen mit weißer Messeinteilung (0,1 ml) erhältlich.

2 ml:

2,25 ml-Fertigspritzen aus Braunglas (Typ I) mit Kolbenstopper (Bromobutylgummi) und Kolben.

4 ml:

5 ml-Fertigspritzen aus Braunglas (Typ I) mit Kolbenstopper (Bromobutylgummi) und Kolben.

Packungsgrößen:

- 1 Fertigspritze
- 5 Fertigspritzen
- 10 Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Ondansetron Accord soll 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 9 mg/ml (0,9 %) zur intravenösen Infusion BP

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

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

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

Mischbarkeit mit anderen Arzneimitteln: Ondansetron Accord kann verdünnt mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchlorid- und 5 % Dextrose-Injektionslösung als intravenöse Infusion mit 1 mg/Stunde, z. B. aus einem Infusionsbeutel oder über eine Spritzenpumpe, verabreicht werden. Die folgenden Arzneimittel können über das Y-Stück des Infusionsbestecks, das für die Verabreichung von Ondansetron Accord bei Ondansetron-Konzentrationen von 16 bis 160 Mikrogramm/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) verwendet wird, zugegeben werden:

Cisplatin: Konzentrationen bis maximal 0,48 mg/ml (z. B. 240 mg in 500 ml), über 1-8 Stunden verabreicht.

Carboplatin: Konzentrationen zwischen 0,18 mg/ml und 9,9 mg/ml (z. B. 90 mg in 500 ml bis 990 mg in 100 ml), über 10 Minuten bis zu 1 Stunde verabreicht.

Etoposid: Konzentrationen zwischen 0,14 mg/ml und 0,25 mg/ml (z. B. 72 mg in 500 ml bis 250 mg in 1 Liter), über 30 Minuten bis zu 1 Stunde verabreicht.

Ceftazidim: Dosen von 250 mg bis 2000 mg, laut Herstelleranweisung in Wasser für Injektionszwecke BP gelöst (z. B. 2,5 ml für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim) und als intravenöse Bolus-Injektion über ca. 5 Minuten verabreicht.

Cyclophosphamid: Dosen zwischen 100 mg und 1 g, laut Herstelleranwei-

sung in Wasser für Injektionszwecke BP gelöst (5 ml pro 100 mg Cyclophosphamid), als intravenöse Bolusinjektion über ca. 5 Minuten verabreicht.

Doxorubicin: Dosen zwischen 10 und 100 mg, laut Herstelleranweisung in Wasser für Injektionszwecke BP gelöst (5 ml Wasser pro 10 mg Doxorubicin), als intravenöse Bolusinjektion über ca. 5 Minuten verabreicht.

Dexamethason: 20 mg Dexamethason-Natriumphosphat können als langsame intravenöse Injektion über 2-5 Minuten über das Y-Verbindungsstück eines Infusionsbestecks gegeben werden, das zur Infusion von 8 oder 16 mg Ondansetron, verdünnt in 50-100 ml einer kompatiblen Infusionsflüssigkeit, über ca. 15 Minuten verwendet wird. Die Kompatibilität von Dexamethason-Natriumphosphat mit Ondansetron wurde bei Gabe dieser Arzneimittel über dasselbe Infusionsbesteck in Konzentrationen von 32 µg/ml bis 2,5 mg/ml Dexamethason-Natriumphosphat und 8 µg/ml bis 1 mg/ml Ondansetron gezeigt.

Die Lösung muss vor der Verabreichung (und nach dem Verdünnen) einer Sichtprüfung unterzogen werden. Nur klare, praktisch partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.

Verdünnte Lösungen sind lichtgeschützt aufzubewahren.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

2203436.00.00 (4 mg/2 ml)
2203919.00.00 (8 mg/4 ml)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

02.06.2020

10. STAND DER INFORMATION

03/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig