

1. Bezeichnung der Arzneimittel

- axisetron® 4 mg Filmtabletten
- axisetron® 8 mg Filmtabletten
- axisetron® 4 mg Injektionslösung
- axisetron® 8 mg Injektionslösung

Wirkstoff: Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat

- axisetron® lingual 4 mg, Schmelztabletten
- axisetron® lingual 8 mg, Schmelztabletten

Wirkstoff: Ondansetron

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

axisetron® 4 mg Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 5 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4 mg Ondansetron.
axisetron® 8 mg Filmtabletten: 1 Filmtablette enthält 10 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 8 mg Ondansetron.

axisetron® 4 mg Injektionslösung: 1 Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält 5 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4 mg Ondansetron.
axisetron® 8 mg Injektionslösung: 1 Ampulle zu 4 ml Injektionslösung enthält 10 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 8 mg Ondansetron.

axisetron® lingual 4 mg, Schmelztabletten: 1 Schmelztablette enthält 4 mg Ondansetron.

axisetron® lingual 8 mg, Schmelztabletten: 1 Schmelztablette enthält 8 mg Ondansetron.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtabletten/Injektionslösung/Schmelztabletten

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

axisetron® 4 mg Filmtabletten
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren
– bei Therapie mit Zytostatika
– bei Strahlentherapie

axisetron® 8 mg Filmtabletten
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen
– bei Therapie mit Zytostatika
– bei Strahlentherapie
– nach Operationen

axisetron® 4 mg Injektionslösung
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren
– bei Therapie mit Zytostatika
– nach Operationen

axisetron® 8 mg Injektionslösung
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen
– bei Erwachsenen bei Therapie mit Zytostatika

axisetron® lingual 4 mg, Schmelztabletten
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren
– bei Therapie mit Zytostatika
– bei Strahlentherapie

axisetron® lingual 8 mg, Schmelztabletten
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen

- bei Therapie mit Zytostatika
- bei Strahlentherapie
- nach Operationen

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung:

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

axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten:
Zum Einnehmen.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg, Schmelztabletten:

Zum Einnehmen.
Die Schmelztabletten auf der Zunge zergehen lassen und hinunterschlucken.

Durch Zytostatika und Bestrahlungen hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

Erwachsene

Hochemetogene Chemotherapie, z. B. mit Cisplatin:

Am Tag der Chemotherapie nach den therapeutischen Bedürfnissen

entweder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums initial 8 mg Ondansetron langsam i.v. injizieren bzw. über 15 Minuten infundieren. Danach fortsetzen als kontinuierliche i.v. Infusion mit einer Infusionsrate von 1 mg/Stunde bis zu einer Dauer von 24 Stunden oder 2 weitere Dosen von 8 mg Ondansetron jeweils im Abstand von 2–4 Stunden entweder als langsame i.v. Injektion oder 15-minütige Kurzzeit-Infusion verabreichen

oder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 16 mg Ondansetron, verdünnt mit 50–100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (siehe Mischbarkeit von axisetron® Injektionslösung), über mindestens 15 Minuten intravenös infundieren. Aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)

oder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 8 mg Ondansetron langsam intravenös injizieren. Die antiemetogene Wirksamkeit von Ondansetron kann bei hochemetogener Chemotherapie durch die einmalige intravenöse Gabe von 20 mg Dexamethason 21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz vor Beginn der Chemotherapie gesteigert werden. Nach der Chemotherapie wird die Behandlung bis zu weiteren 5 Tagen fortgesetzt mit 8 mg Ondansetron oral alle 12 Stunden (morgens und abends).

Moderat emetogene Chemotherapieverfahren, z. B. mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Carboplatin:

Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 8 mg Ondansetron langsam i.v. injizieren bzw. über 15 Minuten infundieren

oder

1–2 Stunden vor Chemotherapiegabe 8 mg Ondansetron oral geben. Die Behandlung wird bis zu insgesamt 5 Tagen weitergeführt mit 8 mg oral alle 12 Stunden (morgens und abends).

Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Strahlentherapie:

8 mg Ondansetron oral alle 12 Stunden (morgens und abends) verabreichen. Die erste Dosis sollte dabei 1–2 Stunden vor der Bestrahlung eingenommen werden. Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Länge der durchgeführten Strahlentherapie.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Wirksamkeit und Verträglichkeit waren bei über 65-jährigen Patienten ähnlich wie bei jüngeren Erwachsenen, so dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Kinder

Erfahrungen sind gegenwärtig noch begrenzt. Bei Kindern über 2 Jahren können unmittelbar vor Chemotherapie 5 mg/m² Körperoberfläche i.v. über 15 Minuten mit anschließender oraler Gabe von 4 mg Ondansetron alle 12 Stunden (morgens und abends) über 5 Tage gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg Ondansetron (oral oder intravenös) nicht überschritten werden, da die Clearance signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant erhöht ist.

Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Metabolismus

Bei Untersuchungen an Probanden mit nachgewiesener Einschränkung des Metabolismus von Spartein und Debrisoquin wurde keine veränderte Halbwertszeit für Ondansetron festgestellt. Folglich sind nach wiederholter Gabe bei solchen Patienten keine anderen Substanzspiegel als bei der „normalen“ Bevölkerung zu erwarten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen:

Erwachsene

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

16 mg Ondansetron oral 1 Stunde vor der Narkose

oder

4 mg Ondansetron bei Einleitung der Anästhesie langsam intravenös injizieren.

Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

4 mg Ondansetron langsam intravenös injizieren.

Besondere Patientengruppen

Kinder

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron bei Einleitung der Anästhesie langsam intravenös injizieren.

Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron langsam intravenös injizieren.

Ältere Patienten

Die Erfahrungen mit Ondansetron in der Prophylaxe/Therapie postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei älteren Patienten sind begrenzt. Von über 65-jährigen Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurde Ondansetron gut vertragen.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg Ondansetron (oral oder intravenös) nicht überschritten werden, da die Clearance signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant erhöht ist.

Mischbarkeit von axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung:

Siehe unter 6.6 Besondere Hinweise für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Verabreichung mit anderen Arzneimittellösungen

Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz

20 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz können als langsame intravenöse Injektion über 2–5 Minuten mittels eines Y-Stückes dem Ondansetron enthaltenden Infusionssystem zugesetzt werden, mit dem 8 oder 16 mg Ondansetron in 50–100 ml einer kompatiblen Infusionslösung (s. Mischbarkeit von axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung) als Kurzzeit-Infusion über ca. 15 Minuten verabreicht werden.

Die folgenden Infusionslösungen dürfen nur über ein Y-Stück dem Ondansetron enthaltenden Infusionssystem zugegeben werden, wobei die Ondansetron-Konzentration im Bereich von 16–160 µg/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) und die Ondansetron-Infusionsrate bei 1 mg/Stunde liegen sollte.

Cisplatin-haltige Lösungen

Die Konzentration Cisplatin-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von einer bis acht Stunden gegeben werden können, darf 0,48 mg/ml (z. B. 240 mg/500 ml) nicht überschreiten.

Carboplatin-haltige Lösungen

Die Konzentration Carboplatin-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von 10 Mi-

nuten bis zu einer Stunde gegeben werden können, darf den Bereich 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (z. B. 90 mg/500 ml bzw. 990 mg/100 ml) nicht überschreiten.

Fluorouracil-haltige Lösungen

Die Konzentration Fluorouracil-haltiger Lösungen, die mit einer Infusionsrate von mindestens 20 ml/Stunde (500 ml/24 Stunden) gegeben werden können, darf 0,8 mg/ml (z. B. 2,4 g/3 l oder 400 mg/500 ml) nicht überschreiten. Höhere Fluorouracil-Konzentrationen führen zu einer Fällung des Ondansetron. Die Fluorouracil-haltigen Lösungen können Magnesiumchlorid bis zu einer Konzentration von 0,045 % (m/v) enthalten.

Etoposid-haltige Lösungen

Die Konzentration Etoposid-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von 30 Minuten bis zu einer Stunde gegeben werden können, darf den Bereich 0,14 mg/ml bis 0,25 mg/ml (z. B. 70 mg/500 ml bzw. 250 mg/1 l) nicht überschreiten.

Ceftazidim-haltige Lösungen

Ceftazidim-Dosen von 250–2000 mg, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim), können als intravenöse Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben werden.

Cyclophosphamid-haltige Lösungen

Dosen von 100 mg–1 g Cyclophosphamid, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (5 ml Wasser für Injektionszwecke für 100 mg Cyclophosphamid), werden als i.v. Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben.

Doxorubicin-haltige Lösungen

Dosen von 10–100 mg Doxorubicin, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (5 ml Wasser für Injektionszwecke für 10 mg Doxorubicin), werden als i.v. Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben.

Hinweis:

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung darf nicht im Autoklaven sterilisiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

axisetron® Filmtabletten/Injektionslösung/Schmelztabletten dürfen nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Ondansetron oder einen anderen 5-HT₃ Rezeptor-Antagonisten wie z. B. Granisetron oder Dolasetron.

Das Arzneimittel darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewandt werden, da für diesen Personenkreis bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Darmmotilität (Obstruktion), da Ondansetron die Motilität des unteren Magen-Darm-Traktes vermindern kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die erste Anzeichen einer Hautreaktion oder anderer Überempfindlichkeitsreaktionen an sich bemerken, sollten das Arzneimittel absetzen und sich mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen.

axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten enthalten Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten enthalten Aspartam als Quelle für Phenylalanin und können schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Für Patienten mit Phenylketonurie stehen nicht aspartamhaltige Darreichungsformen von axisetron® (axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten/Injektionslösung) zur Verfügung.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten enthalten Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Propofol und Thiopental auftreten.

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Enzymaktivität von CYP3A4 induzieren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin), waren die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Blutkonzentrationen vermindert.

Tramadol

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

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron in der Schwangerschaft und Stillzeit vor. Ondansetron zeigte in präklinischen Untersuchungen keine teratogenen Wirkungen (s. a. Punkt 5.3). Das Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft, vor allem in den ersten 3 Monaten, nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Tierversuche ergaben, dass Ondansetron in der Muttermilch angereichert wird. Daher sollte während der Behandlung mit Ondansetron nicht gestillt werden.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden bei der Anwendung von Ondansetron nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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)

Kopfschmerzen wurden häufig beobachtet. Über Wärmegefühl oder Flush sowie Schluckauf wurde berichtet. Gelegentlich wurden asymptomatische Erhöhungen der Leberwerte beobachtet. Da Ondansetron die Dickdarmpassage verlangsamt, kann das Präparat bei einigen Patienten zur Obstipation führen. Patienten mit Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion sollten nach Gabe des Arzneimittels überwacht werden. Über Einzelfälle von Krampfanfällen und möglichen Extrapyramidalreaktionen wie akute, krisenhafte Störungen der Okulomotorik mit Blickabweichung (Crisis oculogyris)/dystonische Reaktionen wurde berichtet. Diese Erscheinungen blieben ohne nachweisliche dauerhafte klinische Folgen. Sehr selten wurde über – manchmal schwerwiegende – Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp einschließlich Anaphylaxie berichtet. Anaphylaxie kann lebensbedrohlich sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen mit anderen selektiven 5-HT₃-Antagonisten gezeigt haben.

In seltenen Fällen wurde über Brustschmerz mit oder ohne ST-Streckensenkung im EKG, Blutdruckabfall, Bradykardie und Arrhythmie berichtet.

Gelegentlich wurden bei intravenöser Applikation – insbesondere bei wiederholter Anwendung – lokale Irritationen an der Einstichstelle beobachtet. Bei schneller intravenöser Verabreichung traten vereinzelt vorübergehende Sehstörungen (z.B. Schleiersehen) und Benommenheit auf.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten können bei Säuglingen und Kindern unter 2 Jahren einen Laryngospasmus hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Bei einer beschränkten Anzahl von Patienten wurde nach Überdosierung über folgende Auswirkungen berichtet: Sehstörungen, schwere Verstopfung, niedriger Blutdruck und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block II. Grades. In allen Fällen verschwanden die Erscheinungen wieder vollständig. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen Ondansetron, daher sollen bei Verdacht auf Überdosierung erforderlichenfalls eine angemessene symptomatische Therapie und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. Pharmakologische Angaben

5.1 Pharmakologische Eigenschaften

Stoff- und Indikationsgruppe

Ondansetron ist ein hochselektiver, kompetitiver 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist (ATC-Code A04A01).

Der exakte pharmakologische Wirkungsmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen ist beim Menschen noch nicht aufgeklärt.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass sowohl zytotoxische Chemo- als auch Strahlentherapie eine Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) im Dünndarm bewirken. 5-HT stimuliert 5-HT₃-Rezeptoren an Neuronen in der Peripherie (viszeraler afferenter Vagus) und im Zentralnervensystem (Area postrema), wodurch ein Brechreiz hervorgerufen wird. Ondansetron antagonisiert direkt an 5-HT₃-Rezeptoren die Wirkung von 5-HT und hemmt so den biochemisch/pharmakologischen Vorgang des Erbrechens.

In einer pharmakopsychologischen Probanden-Studie zeigte Ondansetron keine sedierende Wirkung.

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Mofloxacin) kontrollierten, Crossover-Studie mit 58 gesunden erwachsenen Männern und Frauen untersucht. Es wurden Dosen von 8 mg und 32 mg Ondansetron über 15 Minuten intravenös infundiert. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90%-KI) des QTcF-Intervalls (Fridericia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basis Korrektur 19,6 msec (21,5 msec). Bei der niedrigeren getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90%-KI) des QTcF-Intervalls (Fridericia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basis Korrektur 5,8 msec (7,8 msec). In dieser Studie wurden keine QTcF-Intervalle von über 480 msec und keine Verlängerung des QTcF-Intervalls von über 60 msec gemessen. Bei den mittels Elektrokardiogramm gemessenen PR- bzw. QRS-Intervallen traten keine signifikanten Änderungen auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ondansetron wird nach oraler Verabreichung rasch absorbiert. Nach Gabe einer oralen Dosis von 8 mg beträgt die maximale Plasmakonzentration über 30 ng/ml nach 1,5 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von Ondansetron nach oraler Gabe der Filmtabletten bzw. des Lyophilisats zum Einnehmen (Schmelztabletten) beträgt ca. 60 %. Die Verfügbarkeit von Ondansetron nach oraler und intravenöser Gabe ist mit einer Eliminationshalbwertszeit von über 3 Stunden und einem Verteilungsvolumen im steady state von ca. 140 Liter ähnlich. Zwischen Plasmaspiegeln und antiemetischer Wirkung besteht keine direkte Korrelation. Die Plasma-Protein-Bindung beträgt 70–76 %. Aus dem systemischen Kreislauf wird Ondansetron hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung über verschiedene enzymatische Reaktionswege eliminiert. Weniger

als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.

An gesunden älteren Freiwilligen durchgeführte Studien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Ondansetron bei dieser Patientengruppe mit 65 % leicht erhöht ist und die Eliminationshalbwertszeit auf 5 Stunden verlängert ist. Bei einer Studie an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die systemische Clearance deutlich herabgesetzt, was sich in einer verlängerten Halbwertszeit (15–32 Stunden) und einer Bioverfügbarkeit von fast 100 % nach oraler Verabreichung aufgrund des reduzierten first-pass Metabolismus widerspiegelt.

Bioäquivalenz

Eine im Jahr 2000 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung für die Filmtabletten an 30 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat: Siehe Abbildung auf Seite 4

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C _{max}):	32,26 ± 13,43 µg/l	32,08 ± 11,66 µg/l
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}):	1,8 ± 0,72 h	1,78 ± 0,72 h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	210,58 ± 96,81 µg · h/l	207,24 ± 85,51 µg · h/l

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Eine im Jahr 2002 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung für die Schmelztabletten an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

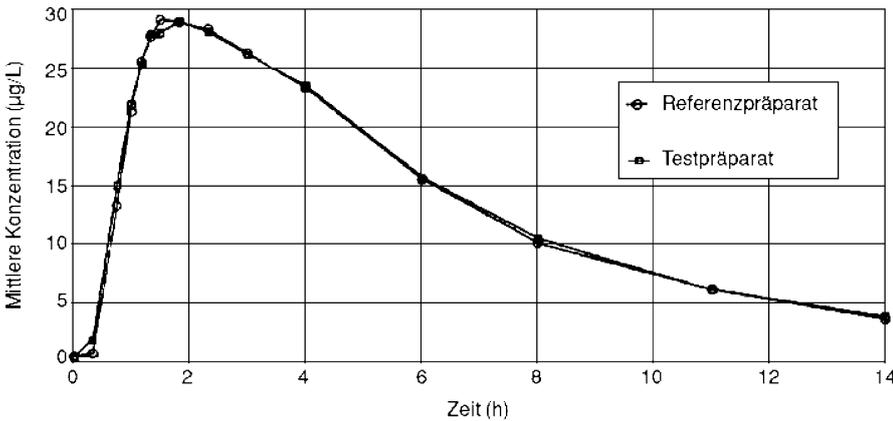
	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C _{max}):	32,22 ± 11,13 µg/l	33,68 ± 12,13 µg/l
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}):	2,33 (1,00–3,00) h	1,67 (1,17–4,00) h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	191,80 ± 85,18 µg · h/l	205,47 ± 82,65 µg · h/l

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität, Gentoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ondansetron und seine Stoffwechselprodukte wer-

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



den bei Ratten in der Milch akkumuliert; das Milch/Plasma-Verhältnis betrug 5 : 2.

In mikromolaren Konzentrationen blockiert Ondansetron geklonte HERG-Kalium-Kanäle des menschlichen Herzens. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist unklar.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten:
Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich], Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung:
Natriumchlorid, Natriumcitrat 2 H₂O, Citronensäure-Monohydrat, Wasser für Injektionszwecke.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg, Schmelztabletten:

Lactose-Monohydrat, niedrig substituierte Hydroxy-Propylcellulose, Crospovidon, Calciumsilicat, hochdisperses Siliziumdioxid, Aspartam, Pfefferminz-Aroma, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Angaben zur Mischbarkeit siehe 6.6 Besondere Hinweise für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- axisetron® 4 mg Filmtabletten: 5 Jahre
- axisetron® 8 mg Filmtabletten: 5 Jahre
- axisetron® 4 mg Injektionslösung: 3 Jahre
- axisetron® 8 mg Injektionslösung: 3 Jahre
- axisetron® lingual 4 mg, Schmelztabletten: 5 Jahre
- axisetron® lingual 8 mg, Schmelztabletten: 5 Jahre
- axisetron® darf nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren.

Nicht verwendete Lösung sollte verworfen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

axisetron® 4 mg Filmtabletten
axisetron® 8 mg Filmtabletten
Eine Originalpackung enthält 10 Tabletten einzeln in Aluminium-Blistern in einer Faltschachtel.
Originalpackungen mit 10 Filmtabletten [N 2] sowie Bündelpackungen mit 3 x 10 [N 3] Filmtabletten und 10 x 10 Filmtabletten.

axisetron® 4 mg Injektionslösung
Eine Originalpackung enthält 5 Ampullen aus Klarglas mit 2 ml Injektionslösung einzeln in einer versiegelten Blisterschale (PVC/Aluminium-Bliester) in einer Faltschachtel.
Originalpackungen mit 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung [N 2] sowie Bündelpackungen mit 2 x 5 Ampullen [N 3] und mit 10 x 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung.

axisetron® 8 mg Injektionslösung
Eine Originalpackung enthält 5 Ampullen aus Klarglas mit 4 ml Injektionslösung einzeln in einer versiegelten Blisterschale (PVC/Aluminium-Bliester) in einer Faltschachtel.
Originalpackungen mit 5 Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung [N 2] sowie Bündelpackungen mit 2 x 5 Ampullen [N 3] und mit 10 x 5 Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung.

axisetron® lingual 4 mg, Schmelztabletten
axisetron® lingual 8 mg, Schmelztabletten

a) Eine Originalpackung enthält 6 Tabletten einzeln in Aluminium-Blistern in einer Faltschachtel.
Originalpackungen mit 6 Schmelztabletten [N 1] sowie Bündelpackungen mit 10 x 6 Schmelztabletten.

b) Eine Originalpackung enthält 10 Tabletten einzeln in Aluminium-Blistern in einer Faltschachtel.

Originalpackungen mit 10 Schmelztabletten [N 2] sowie Bündelpackungen mit 3 x 10 Schmelztabletten [N 3] und 10 x 10 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht immer alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Hinweise für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung darf nicht im Autoklaven sterilisiert werden.

Mischbarkeit von axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung:
axisetron® 4 mg/ 8 mg Injektionslösung ist mit folgenden gebräuchlichen Infusionslösungen mischbar:
Kochsalzlösung 0,9 %
Glucoselösung 5 %
Mannitollösung 10 %
Ringerlösung
Kaliumchlorid-/Natriumchloridlösung 0,3 %/ 0,9 %,
Kaliumchlorid-/Glucoselösung 0,3 %/ 5 %.

Die Lösungen sollen vor Gebrauch frisch zubereitet werden.

Die Kompatibilitätsuntersuchungen mit den o. g. Lösungen zeigten, dass die Mischungen bis zu 7 Tage stabil sind (bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank).

Hinweise zur Entnahme:

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung:
Die Ampullen dürfen bei der Entnahme nicht durch die Aluminiumfolie gedrückt werden, da es hierbei zum Glasbruch kommen kann. Die Blisterfolie ist an der Lasche aufzureißen.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg, Schmelztabletten
Bitte vor dem Einnehmen jede einzelne Schmelztablette axisetron® lingual 4 mg/ 8 mg an der vorgegebenen Perforierung abtrennen. Die Folie öffnen und die Schmelztablette vorsichtig entnehmen. Die Schmelztablette nicht durch die Folie der Blisterpackung durchdrücken!

7. Inhaber der Zulassung

APOCARE Pharma GmbH
Hauptstr. 198
33647 Bielefeld
Tel.: 0521/9717479
Fax: 0521/98911898
e-mail: info@apocarepharma.de

8. Zulassungsnummer

- axisetron® 4 mg Filmtabletten: 59192.00.00
- axisetron® 8 mg Filmtabletten: 59192.01.00
- axisetron® 4 mg Injektionslösung: 59192.00.01
- axisetron® 8 mg Injektionslösung: 59195.00.00
- axisetron® lingual 4 mg, Schmelztabletten: 59774.00.00
- axisetron® lingual 8 mg, Schmelztabletten: 59774.01.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

axisetron® 4 mg Filmtabletten:
04.05.2004/ –

axisetron® 8 mg Filmtabletten:
04.05.2004/ –

axisetron® 4 mg Injektionslösung:
04.05.2004/ –

axisetron® 8 mg Injektionslösung:
04.05.2004/ –

axisetron® lingual 4 mg, Schmelztabletten:
19.07.2005/ –

axisetron® lingual 8 mg, Schmelztabletten:
19.07.2005/ –

10. Stand der Information

09/2012

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin