

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml, Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält:
Ondansetron-Hydrochlorid-Dihydrat entsprechend 2 mg Ondansetron.
Jede Ampulle zu 2 ml enthält 4 mg Ondansetron.
Jede Ampulle zu 4 ml enthält 8 mg Ondansetron.

1 ml Injektionslösung enthält 3,34 mg Natrium als Natriumcitrat-Dihydrat und Natriumchlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare und farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ondansetron ist zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen, verursacht durch zytotoxische Chemotherapie und Strahlentherapie, angezeigt sowie zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV, postoperative Nausea und Vomitus).

Pädiatrische Patienten

Ondansetron ist zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie bei Kindern ab einem Alter von 6 Monaten angezeigt, sowie zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei Kindern ab einem Alter von 1 Monat.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Zur intravenösen Injektion oder intravenösen Infusion nach Verdünnung.
Hinweise zur Verdünnung des Produktes vor Verabreichung sind in Abschnitt 6.6 enthalten.

Bei der Verschreibung von Ondansetron zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen, die verzögert im Zusammenhang mit einer Chemo- oder Strahlentherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern auftreten können, sind der gegenwärtige Stand der klinischen Praxis und entsprechende Richtlinien zu berücksichtigen.

Übelkeit und Erbrechen verursacht durch Chemotherapie und Strahlentherapie

Erwachsene

Das emetogene Potenzial der Krebstherapie ist je nach Dosis und Kombination der Chemo- und Strahlentherapieregime unterschiedlich ausgeprägt. Der Dosisbereich von Ondansetron Injektionslösung oder Infusionslösung beträgt 8–32 mg pro Tag; die Dosis ist wie nachstehend angegeben zu wählen.

Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie

Bei Patienten, die eine emetogene Chemo- oder Strahlentherapie erhalten, kann Ondansetron entweder intravenös oder auf eine andere Anwendungsart verabreicht werden; dieses Produkt dient aber ausschließlich zur intravenösen Anwendung. Die empfohlene intravenöse Dosis von Ondansetron beträgt 8 mg, das langsam als Injektion oder Kurzzeitinfusion über 15 Minuten unmittelbar vor Behandlung zu verabreichen ist; im Anschluss daran kann eine weitere Behandlung mit anderen Anwendungsarten erfolgen.

Die Behandlung mit anderen Anwendungsarten als der intravenösen Form wird zur Prophylaxe von verzögertem oder anhaltendem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden empfohlen.

Hoch emetogene Chemotherapie

Bei Patienten, die eine hoch emetogene Chemo- oder Strahlentherapie erhalten, z. B. Hochdosis-Cisplatin, kann Ondansetron entweder intravenös oder auf eine andere Anwendungsart verabreicht werden; dieses Produkt dient aber ausschließlich zur intravenösen Anwendung.

Ondansetron hat sich in den folgenden intravenösen Dosisregimen in den ersten 24 Stunden nach Chemotherapie als gleich wirksam erwiesen:

- Langsame intravenöse Injektion einer Einzeldosis von 8 mg unmittelbar vor Chemotherapie.
- Langsame intravenöse Injektion oder Kurzzeitinfusion über 15 Minuten von 8 mg unmittelbar vor Chemotherapie und anschließend zwei weitere intravenöse Gaben von 8 mg im Abstand von zwei bis vier Stunden oder Dauerinfusion von 1 mg/Stunde über einen Zeitraum bis zu 24 Stunden.
- Eine intravenöse Einzeldosis von 16 mg verdünnt in 50–100 ml Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 % Gewicht/Volumen) oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (siehe Kompatibilität mit Infusionslösungen im Abschnitt 6.6) als Infusion mit einer Dauer von mindestens 15 Minuten kurz vor Chemotherapie. Aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Höhere Dosen als 8 mg bis zu 16 mg Ondansetron dürfen nur als intravenöse Infusion über mindestens 15 Minuten verabreicht werden.

Die Wahl des Dosisregimes sollte vom Schweregrad des Erbrechens abhängen.

Die Wirksamkeit von Ondansetron im Rahmen der hoch emetogenen Chemotherapie kann durch zusätzliche Verabreichung einer intravenösen Einzeldosis von 20 mg Dexamethasonnatriumphosphat vor der Chemotherapie verstärkt werden.

Als Schutz vor verzögertem oder anhaltendem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die Behandlung mit Ondansetron mit nicht-intravenösen Anwendungsarten fortgesetzt werden.

Pädiatrische Patienten

Kinder ab 6 Monate und Jugendliche

Die Dosierung bei Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie kann bezogen auf die Körperoberfläche oder das Körpergewicht berechnet werden (siehe unten). Eine gewichtsbezogene Dosierung ergibt höhere tägliche Gesamtdosen als eine oberflächenbezogene Dosierung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml ist in 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6) und wird intravenös über mindestens 15 Minuten infundiert. Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien für die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen, die verzögert auftreten oder länger anhalten, induziert durch Chemotherapie vor. Auch zur Anwendung von Ondansetron bei Übelkeit und Erbrechen induziert durch Radiotherapie liegen bei Kindern keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

Körperoberflächenbezogene Dosierung
Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie als eine intravenöse Einzeldosis von 5 mg/m² gegeben werden. Eine intravenöse Dosis von 8 mg darf nicht überschritten werden. Eine orale Behandlung kann 12 Stunden später beginnen und über maximal 5 Tage fortgeführt werden (Tabelle 1).

Die Gesamt-Tagesdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

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

| Körperoberfläche | Tag 1 ^(a, b) | Tag 2–6 ^(b) |
|----------------------|--|--|
| < 0,6 m ² | 5 mg/m ² IV plus 2 mg oral als Lösung nach 12 Stunden | 2 mg oral als Lösung alle 12 Stunden |
| ≥ 0,6 m ² | 5 mg/m ² IV plus 4 mg oral als Lösung oder Tablette nach 12 Stunden | 4 mg oral als Lösung oder Tablette alle 12 Stunden |

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten

^b Die Gesamt-Tagesdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Körpergewichtsbezogene Dosierung:
Eine gewichtsbezogene Dosierung ergibt höhere tägliche Gesamtdosen als die oberflächenbezogene Dosierung (Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie als eine intravenöse Einzeldosis von 0,15 mg/kg gegeben werden. Eine intravenöse Dosis von 8 mg darf nicht überschritten werden. Zwei weitere intravenöse Dosen können im Abstand von jeweils 4 Stunden gegeben werden. Die Gesamt-Tagesdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml

B | BRAUN

Eine orale Behandlung kann 12 Stunden später beginnen und bis zu 5 Tagen dauern (Tabelle 2).

Tabelle 2:

Körpergewichtsbezogene Dosierung bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monate und Jugendliche:

| Körpergewicht | Tag 1 ^(a, b) | Tag 2–6 ^(b) |
|---------------|--|--|
| ≤ 10 kg | bis zu 3 Dosen à 0,15 mg/kg alle 4 Stunden | 2 mg oral als Lösung alle 12 Stunden |
| > 10 kg | bis zu 3 Dosen à 0,15 mg/kg alle 4 Stunden | 4 mg oral als Lösung oder Tablette alle 12 Stunden |

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten

^b Die Gesamt-Tagesdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten

Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahre gut vertragen; eine Änderung der Dosis, Dosierungshäufigkeit oder Verabreichungsart ist nicht erforderlich.

Bitte beachten Sie auch den Abschnitt „Besondere Patientengruppen“.

Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV)

Prophylaxe von PONV

Erwachsene: Zur Prophylaxe von PONV kann Ondansetron als intravenöse Injektion oder auf eine andere Anwendungsart verabreicht werden.

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

Behandlung von manifestem PONV

Zur Behandlung von manifestem PONV wird eine Einzeldosis von 4 mg in Form einer langsamen intravenösen Injektion empfohlen.

Pädiatrische Patienten

PONV bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen

Zur Vorbeugung von PONV bei pädiatrischen Patienten, bei denen ein operativer Eingriff unter Vollnarkose durchgeführt wird, kann Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (über mindestens 30 Sekunden) in einer Dosis von 0,1 mg/kg bis zu maximal 4 mg entweder vor, während oder nach Narkoseeinleitung verabreicht werden.

Zur Behandlung von PONV nach Operationen unter Allgemeinanästhesie bei pädiatrischen Patienten kann Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (über mindestens 30 Sekunden) als Einzeldosis von 0,1 mg/kg bis zu maximal 4 mg verabreicht werden.

Für die Anwendung von Ondansetron zur Behandlung von PONV bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Die Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe und The-

rapie von Erbrechen und Übelkeit nach Operationen (PONV) bei älteren Patienten ist begrenzt, aber Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

Bitte beachten Sie auch den Abschnitt „Besondere Patientengruppen“.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Es ist keine Änderung der Tagesdosis, der Häufigkeit der Dosierung oder des Verabreichungsweges erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron erheblich reduziert und die Serumhalbwertszeit deutlich länger. Bei solchen Patienten darf eine Gesamtdosis von 8 mg pro Tag nicht überschritten werden.

Patienten mit beeinträchtigtem Spartein-Debrisoquin-Metabolismus

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten mit beeinträchtigtem Spartein- und Debrisoquin-Metabolismus unverändert. Folglich sind nach wiederholter Gabe bei diesen Patienten keine anderen Substanzspiegel als in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten. Es ist keine Änderung der Tagesdosis oder Häufigkeit der Dosierung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die überempfindlich auf andere selektive 5-HT₃-Rezeptorantagonisten reagiert haben, wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet.

Da Ondansetron nachweislich die Dickdarmpassage verlängert, sollten Patienten mit Anzeichen subakuter Darmobstruktion nach der Behandlung überwacht werden.

In seltenen Fällen, vor allem bei intravenöser Anwendung von Ondansetron, wurde über vorübergehende EKG-Veränderungen, einschließlich verlängerter QT-Intervalle berichtet. Darüber hinaus wurde über Fälle von Torsade de Pointes bei mit Ondansetron behandelten Patienten berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die eine QTc-Verlängerung haben oder entwickeln können. Dies betrifft Patienten mit Elektrolytstörungen, mit angeborenem Long-QT-Syndrom oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen. Daher ist Vorsicht geboten bei Patienten mit Herzrhythmus- oder Reizleitungsstörungen, bei Patienten, die mit Antiarrhythmika oder Betablockern behandelt werden, und bei Patienten mit erheblichen Störungen des Elektrolythaushalts.

Bei Patienten mit Adenotonsillektomie kann die Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen durch Ondansetron okkulte Blutungen maskieren. Deshalb sind diese Patienten

nach Gabe von Ondansetron sorgfältig zu überwachen.

Pädiatrische Patienten

Pädiatrische Patienten, die Ondansetron zusammen mit hepatotoxischen Chemotherapeutika erhalten, müssen im Hinblick auf Störungen der Leberfunktion engmaschig überwacht werden

Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie:

Bei Berechnung der Dosierung bezogen auf mg/kg Körpergewicht und Gabe von 3 Dosen im Abstand von jeweils 4 Stunden ergibt sich eine höhere tägliche Gesamtdosis als nach einer einzigen Gabe von 5 mg/m², gefolgt von einer oralen Gabe. Vergleichende Untersuchungen der Wirksamkeit dieser unterschiedlichen Dosisregime wurden in klinischen Studien nicht durchgeführt. Vergleiche der Ergebnisse verschiedener Studien lässt auf ähnliche Wirksamkeit beider Regime schließen (Abschnitt 5.1).

Eine maximale Tagesdosis von 32 mg dieses Arzneimittels enthält 2,3 mmol (bzw. 53,5 mg) Natrium. Dies ist bei Patienten, die eine kontrollierte Natriumdiät einhalten, zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen

Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Ondansetron auf andere Arzneimittel

Es liegen keine Hinweise dafür vor, dass Ondansetron zu einer Induktion oder Inhibition des Metabolismus anderer häufig gleichzeitig verabreichter Arzneimittel führt. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Propofol und Thiopental auftreten.

Tramadol

Daten aus kleinen Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron die analgetische Wirkung von Tramadol vermindern kann.

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Ondansetron

Ondansetron wird von mehreren Cytochrom-P-450-Enzymen in der Leber metabolisiert: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Aufgrund der Vielfalt von metabolischen Enzymen, die Ondansetron metabolisieren können, wird die Hemmung oder Aktivitätsminderung eines Enzyms (z. B. bei genetisch bedingtem CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert und führt erwartungsgemäß nur zu geringen oder unerheblichen Veränderungen der Gesamtclearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs.

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin: Bei Patienten, die mit starken CYP3A4-Induktoren (d. h. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) behandelt wurden, war die orale Clearance von Ondansetron erhöht und der Blutspiegel von Ondansetron erniedrigt.

QT-verlängernde Arzneimittel (z. B. Anthrazykline):

Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit QT-verlängernden Arzneimitteln

kann zu einer zusätzlichen QT-Verlängerung führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazykline) kann das Risiko von Arrhythmien erhöhen (Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Derzeit ist die sichere Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft nicht nachgewiesen.

Tierversuche ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Hinblick auf die Entwicklung des Embryos oder Fötus, den Schwangerschaftsverlauf und die peri- und postnatale Entwicklung.

Tierversuche geben aber nicht immer Aufschluss über die Wirkung beim Menschen. Die Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit:

Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron in die Muttermilch von säugenden Tieren übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird empfohlen, dass Frauen während der Anwendung von Ondansetron mit dem Stillen aussetzen.

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

Ondansetron 2 mg/ml hat keine oder nur eine vernachlässigbare Wirkung auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Folgende Häufigkeitsangaben werden verwendet:

sehr häufig: $\geq 1/10$;

häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$;

gelegentlich: $\geq 1/1000$, $< 1/100$;

selten: $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$;

sehr selten: $< 1/10\,000$ und vereinzelte Berichte.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, manchmal schwerer Natur, einschließlich Anaphylaxie, die tödlich verlaufen kann.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die gegen andere selektive 5-HT₃-Antagonisten überempfindlich waren.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Es liegen Berichte über unwillkürliche Bewegungen wie extrapyramidale Reaktionen vor; z. B. wurden okulogyre Krise/Dystonie und Dyskinesie ohne schlüssige Belege für persistierende klinische Folgeerscheinungen und Krampfanfälle (z. B. epileptische Spasmen) beobachtet, obwohl kein bekannter pharmakologischer Mechanismus für die Auslösung durch Ondansetron in Frage kommt.

Selten: Schwindel bei rascher intravenöser Verabreichung

Sehr selten: Depressionen

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z. B. verschwommene Sicht) während der schnellen intravenösen Gabe.

Sehr selten: In Einzelfällen wurde bei Patienten, die Chemotherapeutika einschließlich Cisplatin erhalten hatten, über vorübergehende Blindheit berichtet. In der Mehrzahl der berichteten Fälle, klangen die Symptome innerhalb von 20 Minuten ab.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Thoraxschmerzen mit und ohne ST-Streckensenkung, Herzrhythmusstörungen und Bradykardie. Thoraxschmerzen und Herzrhythmusstörungen können in Einzelfällen tödlich verlaufen.

Selten: QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de Pointes)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl oder Flush.

Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Ondansetron verlängert bekannterweise die Dickdarmpassage und kann bei einigen Patienten zu Konstipation führen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatische Veränderungen der Leberenzymwerte wurden beobachtet. Diese Reaktionen wurden häufig bei Patienten unter Chemotherapie mit Cisplatin beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Es kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Hautausschlag, Urtikaria, Juckreiz) kommen, die manchmal entlang der Vene, in die das Arzneimittel verabreicht wurde, verlaufen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Reaktionen an der Stelle der intravenösen Injektion.

Pädiatrische Patienten

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen war vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

4.9 Überdosierung

Derzeit ist wenig über eine Überdosierung mit Ondansetron bekannt; bei einer beschränkten Anzahl von Patienten wurde nach Überdosierung über folgende Auswir-

kungen berichtet: Sehstörungen, schwere Konstipation, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block. In allen Fällen klangen die Erscheinungen wieder vollständig ab. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel für Ondansetron; daher sollten bei Verdacht auf Überdosierung erforderlichenfalls symptomatische und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Antinausea, Serotonin-(5-HT₃-)Antagonisten

ATC-Code: A04AA01

Ondansetron ist ein starker, hoch selektiver 5-HT₃-Rezeptorantagonist.

Der genaue Wirkmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und Strahlentherapie können zur Freisetzung von 5-HT im Dünndarm führen und durch Aktivierung vagaler Afferenzen nach Bindung von 5-HT an 5-HT₃-Rezeptoren einen Brechreiz hervorrufen, der durch Ondansetron blockiert wird. Die Aktivierung vagaler Afferenzen kann auch zur Freisetzung von 5-HT in der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels führen, und dies kann aufgrund eines zentralen Mechanismus ebenfalls einen Brechreflex auslösen. Daher ist die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen aufgrund einer zytotoxischen Chemo- oder Strahlentherapie wahrscheinlich auf den Antagonismus an 5-HT₃-Rezeptoren auf Neuronen im peripheren und zentralen Nervensystem zurückzuführen. Der Wirkmechanismus bei postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen ist nicht bekannt, es bestehen aber möglicherweise pathophysiologische Gemeinsamkeiten mit zytotoxisch induzierter Übelkeit und zytotoxisch induziertem Erbrechen.

Ondansetron führt nicht zu einer Veränderung der Plasma-Prolaktinkonzentrationen. Die Rolle von Ondansetron bei opiatinduziertem Erbrechen ist bisher ungeklärt.

Die Wirkung von Ondansetron auf das QTc-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo- und positiv-(Moxifloxacin) kontrollierten Crossover-Studie mit 58 gesunden erwachsenen Männern und Frauen untersucht. Es wurden Dosen von 8 mg und 32 mg Ondansetron über 15 Minuten intravenös infundiert. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90 %-KI) des QTcF-Intervalls gegenüber Placebo nach Baseline-Korrektur 19,6 msec (21,5 msec). Bei der niedrigsten getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90 %-KI) des QTcF-Intervalls gegenüber Placebo nach Baseline-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.

Pädiatrische PatientenÜbelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie:

Die Wirksamkeit von Ondansetron zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie bei Krebs wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie an 415 Patienten im Alter von 1–18 Jahren untersucht (S3AB3006). Am Tag der Chemotherapie erhielten die Patienten entweder Ondansetron 5 mg/m² intravenös + Ondansetron 4 mg oral nach 8–12 Std. oder Ondansetron 0,45 mg/kg intravenös + Placebo oral nach 8–12 Std.

Das Erbrechen wurde am schlimmsten Tag der Chemotherapie vollständig beherrscht bei 49 % (Ondansetron 5 mg/m² intravenös + Ondansetron 4 mg oral) bzw. bei 41 % (Ondansetron 0,45 mg/kg intravenös + Placebo oral).

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron als orale Lösung 2mal täglich über 3 Tage.

In einer placebokontrollierten randomisierten Doppelblindstudie (S3AB4003) an 438 Patienten im Alter von 1–17 Jahren wurde das Erbrechen am schlimmsten Tag der Chemotherapie vollständig beherrscht:

- bei 73 % der Patienten, wenn Ondansetron an den Tagen der Chemotherapie intravenös in einer Dosis von 5 mg/m² zusammen mit 2–4 mg Dexamethason oral gegeben wurde.
- bei 71 % der Patienten, wenn Ondansetron an den Tagen der Chemotherapie oral als Lösung in einer Dosis von 8 mg zusammen mit 2–4 mg Dexamethason oral gegeben wurde

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron als orale Lösung 2mal täglich über 2 Tage.

Die Wirksamkeit von Ondansetron wurde bei 75 Kindern im Alter von 6–48 Monaten in einer offenen nicht-vergleichenden einseitigen Studie untersucht (S3A40320). Alle Kinder erhielten Ondansetron intravenös in drei Dosen à 0,15 mg/kg, verabreicht 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie sowie 4 und 8 Stunden nach der ersten Dosis. Das Erbrechen wurde bei 56 % der Patienten vollständig beherrscht.

In einer anderen offenen nicht-vergleichenden einseitigen Studie (S3A239) wurde die Wirksamkeit einer Einzeldosis von 0,15 mg Ondansetron/kg, gefolgt von 2 oralen Ondansetron Dosen von 4 mg bei Kindern unter 12 Jahren bzw. 8 mg bei Kindern ab 12 Jahren untersucht. Das Erbrechen wurde bei 42 % der Patienten vollständig beherrscht.

PONV

Die Wirksamkeit einer einmaligen Ondansetron Dosis zur Prophylaxe der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens wurde in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie an 670 Kindern im Alter von 1–24 Monaten (Alter ab Zeugung \geq 44 Wochen, Gewicht \geq 3 kg) untersucht. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren für Elektivoperationen unter Allgemeinanästhesie vorgesehen und hatten einen ASA-Status von \leq III. Eine einmalige Dosis von 0,1 mg Ondansetron/kg wurde innerhalb von 5 Minuten nach

Tabelle 3: Prophylaxe und Therapie von PONV bei pädiatrischen Patienten – Behandlungsergebnis

| 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 Übelkeit | 64 | 51 | 0,004 |
| S3GT11 | kein Erbrechen | 60 | 47 | 0,004 |

CR = kein Erbrechen, keine Notfallbehandlung, kein Abbruch

Narkoseeinleitung verabreicht. Der Anteil an Patienten, bei denen mindestens einmal während des 24stündigen Beobachtungszeitraums (ITT) Erbrechen auftrat, war bei den Patienten unter Placebo höher als bei denen, die Ondansetron erhielten (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Vier placebokontrollierte Doppelblindstudien wurden an insgesamt 1469 männlichen und weiblichen Patienten (Alter 2–12 Jahre) durchgeführt, die eine Allgemeinanästhesie erhielten. Die Patienten wurden randomisiert einer Medikation mit Ondansetron als Einzeldosis (0,1 mg/kg für pädiatrische Patienten von 40 kg Körpergewicht oder weniger, 4 mg für pädiatrische Patienten von mehr als 40 kg Körpergewicht; Anzahl = 735) oder Placebogabe (Anzahl = 734) zugewiesen. Die Studienmedikation wurde über mindestens 30 Sekunden unmittelbar vor oder nach Narkoseeinleitung verabreicht. Ondansetron war signifikant wirksamer als Placebo in Bezug auf Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron werden durch die wiederholte Gabe nicht beeinflusst.

Es besteht keine direkte Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und der antiemetischen Wirkung.

Resorption

Nach oraler Gabe wird Ondansetron passiv und vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einem First-Pass-Metabolismus (die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 60 %). Spitzenplasmakonzentrationen von etwa 30 ng/ml werden ca. 1,5 Stunden nach Gabe einer Dosis von 8 mg erreicht. Bei Dosen von mehr als 8 mg ist die Zunahme der systemischen Exposition von Ondansetron überproportional; dies spiegelt möglicherweise eine Reduktion des First-Pass-Metabolismus bei höheren oralen Dosen wider. Durch Nahrung wird die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe leicht erhöht, während Antazida keinen Einfluss haben.

Eine intravenöse Infusion von 4 mg Ondansetron über 5 Minuten führt zu Spitzenplasmakonzentrationen von ca. 65 ng/ml. Nach intramuskulärer Verabreichung von Ondansetron werden innerhalb von 10 Minuten nach Injektion Spitzenplasmakonzentrationen von ca. 25 ng/ml erreicht.

Verteilung

Die Verteilung von Ondansetron ist nach oraler, intramuskulärer (i. m.) und intravenö-

ser (i. v.) Gabe ähnlich; das Verteilungsvolumen im Gleichgewicht beträgt ca. 140 l. Nach i. m. und i. v. Verabreichung von Ondansetron wird eine äquivalente systemische Exposition erzielt. Die Plasmaproteinbindung von Ondansetron ist nicht sehr ausgeprägt (70–76 %).

Stoffwechsel

Ondansetron wird aus dem Kreislauf vorwiegend durch den Leberstoffwechsel über zahlreiche enzymatische Wege eliminiert. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron.

Ausscheidung

Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 3 Stunden.

Besondere PatientengruppenKinder und Jugendliche (Alter 1 Monat – 17 Jahre)

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1–4 Monaten ($n = 19$), die Operationen unterzogen wurden, war die gewichtsnormalisierte Clearance etwa 30 % niedriger als bei Patienten im Alter von 5–24 Monaten ($n = 22$), jedoch vergleichbar mit Werten bei Patienten im Alter von 3–12 Jahren. Die Halbwertszeit bei den 1–4 Monate alten Patienten wurde mit durchschnittlich 6,7 Stunden angegeben, im Vergleich dazu mit 2,9 Stunden bei den 5–24 Monate und den 3–12 Jahre alten Patienten. Die Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern bei den 1–4 Monate alten Patienten können zum Teil mit dem höheren Anteil des Gesamtkörperwassers bei Neugeborenen und Säuglingen und dem somit größeren Verteilungsvolumen für wasserlösliche Arzneistoffe wie Ondansetron erklärt werden.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 3 und 12 Jahren, die eine Vollnarkose erhielten, waren die Absolutwerte sowohl für die Clearance als auch das Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu den Werten bei Erwachsenen vermindert. Beide Parameter nahmen linear mit dem Körpergewicht zu und ab einem Alter von 12 Jahren näherten sie sich den Werten junger Erwachsener. Nach Normalisierung der Werte auf das Körpergewicht waren die Werte für die verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Durch eine gewichtsabhängige Dosierung (0,1 mg/kg bis zu maximal 4 mg) können diese Veränderungen ausgeglichen werden; dadurch wird eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten erreicht.

Auf der Grundlage populationspharmakokinetischer Daten bei Studienpatienten im Alter von 1 Monat bis 48 Monaten würde die Verabreichung von drei Einzeldosen von 0,15 mg/kg Ondansetron i.v. im Abstand von 4 Stunden zu einer systemischen Exposition (AUC) führen, die vergleichbar ist mit der im Rahmen einer Studie erzielten systemischen Exposition bei pädiatrischen Operationspatienten im Alter von 5 bis 24 Monaten und mit der bei früheren Studien erzielten Exposition bei pädiatrischen Krebspatienten (im Alter von 4 bis 18 Jahren) sowie Operationspatienten (im Alter von 3 bis 12 Jahren) nach Verabreichung ähnlicher Dosen.

Eine populationspharmakokinetische Analyse wurde mit 428 Studienteilnehmern (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Probanden) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahre nach intravenöser Ondansetrongabe durchgeführt. Dieser Analyse zufolge war die systemische Ondansetron-Exposition (AUC) von Kindern und Jugendlichen nach IV oder oraler Gabe mit der bei Erwachsenen vergleichbar, mit Ausnahme der 1–4 Monate alten Säuglinge. Das Verteilungsvolumen war altersabhängig und bei Erwachsenen niedriger als bei Säuglingen und Kindern. Die Clearance war gewichts-, jedoch nicht altersabhängig mit Ausnahme der 1–4 Monate alten Säuglinge. Es ist schwierig zu entscheiden, ob bei 1–4 Monate alten Säuglingen die Clearance zusätzlich altersabhängig vermindert ist oder ob dies auf Schwankungen innerhalb der Gruppe aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten bzw. Probanden beruht. Da Patienten die jünger als 6 Monate sind, nur eine einmalige Dosis bei PONV erhalten, ist eine verminderte Clearance wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

Ältere Patienten

In Studien bei gesunden älteren Freiwilligen wurden leichte altersbedingte Anstiege der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) und der Halbwertszeit (5 Stunden) beobachtet.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen (Kreatininclearance 15–60 ml/min) sind sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen nach i.v. Verabreichung von Ondansetron vermindert, was zu einer geringen, klinisch unbedeutenden Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit (5,4 h) führt. Eine Studie bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die regelmäßig eine Hämodialyse benötigten, ergab, dass die Pharmakokinetik von Ondansetron nach i.v. Verabreichung praktisch unverändert blieb (die Untersuchungen fanden zwischen den Dialysen statt).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die systemische Clearance von Ondansetron stark reduziert, die Eliminationshalbwertszeit verlängert (15–32 h) und die orale Bioverfügbarkeit aufgrund des reduzierten präsystemischen Metabolismus auf nahezu 100 % erhöht.

Geschlechtsunterschiede

Es wurde gezeigt, dass es in Hinblick auf die Pharmakokinetik von Ondansetron zu Geschlechtsunterschieden kommt und das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Resorption nach oraler Gabe bei Frauen erhöht waren, während die systemische Clearance und das (gewichtskorrigierte) Verteilungsvolumen reduziert waren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und zum karzinogenen Potenzial ergaben keine Hinweise auf besondere Gefahren beim Menschen.

In der Rattenmilch kam es zu einer Kumulation der Metaboliten von Ondansetron, wobei der Milch-Plasma-Quotient 5,2 betrug.

Eine Studie mit geklonten humanen kardialen Ionenkanälen zeigte, dass Ondansetron potenziell die kardiale Repolarisation durch Blockade der HERG-Kaliumkanäle beeinträchtigen kann. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumcitrat-Dihydrat
Citronensäure-Monohydrat
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

Ungeöffnet:
24 Monate

Injektion:
Nach Öffnen des Behältnisses, sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden.

Infusion:

Die chemische und physikalische Stabilität beträgt bei den in Abschnitt 6.6. angegebenen Lösungen nachweislich 48 Stunden bei 25 °C.

Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und würden normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C betragen, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Verdünnte Lösungen sind vor Licht geschützt aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ampullen vor Licht geschützt im Umkarton aufbewahren.

Hinweise zur Aufbewahrung des verdünnten Arzneimittels sind in Abschnitt 6.3 angegeben.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Ampullen aus farblosem Glas (Typ I), Inhalt 2 ml, 4 ml
Packungsgrößen:
5 × 2 ml, 10 × 2 ml, 5 × 4 ml, 10 × 4 ml.
Nur in Deutschland:
Klinikpackungen mit 10 × 5 oder 5 × (10 × 5) Ampullen
- Polyethylen (LDPE)-Ampullen, Inhalt 4 ml
Packungsgrößen:
20 × 4 ml.

Die LDPE-Ampullen sind speziell für Luer-Lock- und Luer-Fit-Spritzen konzipiert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung muss vor Gebrauch einer Sichtkontrolle unterzogen werden (auch nach Verdünnung). Nur klare, so gut wie partikel-freie Lösungen dürfen verwendet werden.

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

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml kann mit den folgenden Infusionslösungen auf Ondansetronkonzentrationen, wie in Abschnitt 4.2 aufgeführt, verdünnt werden:
Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 % Gewicht/Volumen)
Glukoselösung 50 mg/ml (5 % Gewicht/Volumen)

Mannitollösung 100 mg/ml (10 % Gewicht/Volumen)

Ringerlaktatlösung

Verdünnte Lösungen sind vor Licht geschützt aufzubewahren.

Hinweis:

Die Injektionslösung darf nicht im Autoklav sterilisiert werden!

7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Straße 1
34212 Melsungen
Deutschland

Postanschrift:
34209 Melsungen
Deutschland

Tel.: +49 5661/71-0
Fax: +49 5661/71-4567

8. ZULASSUNGSNUMMER

DE: 59057.00.00
AT: 1-27392

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

DE: 09.03.2005
AT: 31.01.2008

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2013

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml

B | BRAUN

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/
APOTHEKENPFLICHT**

DE: Verschreibungspflichtig

AT: Rezept- und apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin