

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron-hameln 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:

Bei Kindern älter als 6 Monate zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, verursacht durch zytotoxische Chemotherapie.
Bei Kindern älter als 1 Monat zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen.

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 Ondan-

setron 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.
- 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 dosis-

abhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 5.1).

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 (6 Monate und älter) und Jugendliche (< 18 Jahre)
Die Dosis kann anhand der Körperoberfläche (KOF) oder des Körpergewichtes (KG) berechnet werden (siehe unten). KG-basierte Berechnungen führen zu höheren Tagesdosen als KOF-basierte (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Ondansetron wird mit 5%iger Glucoselösung, 0,9%iger Kochsalzlösung oder einem anderen geeigneten Verdünnungsmedium verdünnt und i.v. über mindestens 15 Minuten infundiert.

Es liegen keine Daten zu klinischen Studien über die Behandlung und Therapie von durch Chemo- und Strahlentherapie verursachter Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron bei pädiatrischen Patienten vor.

KOF-basierte Dosierung:

Ondansetron wird unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 5 mg/m² verabreicht. Die i.v.-Dosis darf maximal 8 mg betragen.

Die orale Therapie kann zwölf Stunden später beginnen und bis zu 5 Tage andauern (Tabelle 1).

Die Tagesdosis darf die Dosis für Erwachsene von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 1: KOF-basierte Dosierung bei Chemotherapie bei Kindern (6 Monate und älter) und Jugendlichen (< 18 Jahre)

KOF	1. Tag ^{a,b}	2.–6.Tag ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i. v., nach 12 Stunden 2 mg Saft	alle 12 Stunden 2 mg Saft
≥ 0,6 m ²	5 mg/m ² i. v., nach 12 Stunden 4 mg Saft oder Tablette	alle 12 Stunden 4 mg Saft oder Tablette

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

^b Die Tagesdosis darf die Dosis für Erwachsene von 32 mg nicht überschreiten

Tabelle 2: KG-basierte Dosierung bei Chemotherapie bei Kindern (6 Monate und älter) und Jugendlichen (< 18 Jahre)

KG	1. Tag ^{a,b}	2.–6.Tag ^b
≤ 10 kg	bis zu 3 Dosen 0,15 mg/kg alle 4 Stunden	alle 12 Stunden 2 mg Saft
≥ 10 kg	bis zu 3 Dosen 0,15 mg/kg alle 4 Stunden	alle 12 Stunden 4 mg Saft oder Tablette

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

^b Die Tagesdosis darf die Dosis für Erwachsene von 32 mg nicht überschreiten

KG-basierte Dosierung:

Die Dosisberechnung auf Basis des Körpergewichts ergibt höhere Tagesdosen im Vergleich zur KOF-basierten Berechnung (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Ondansetron wird unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 0,15 mg/kg verabreicht. Die i. v.-Dosis darf maximal 8 mg betragen.

Zwei weitere i. v.-Dosen können im 4stündigen Intervall gegeben werden. Die Tagesdosis darf die Dosis für Erwachsene von 32 mg nicht überschreiten.

Die orale Therapie kann zwölf Stunden später beginnen und bis zu 5 Tage andauern.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 1

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: Kinder (1 Monat und älter) und Jugendliche (< 18 Jahre)
Zur Vorbeugung von PONV bei pädiatrischen Patienten, bei denen ein operativer Eingriff unter Vollnarkose durchgeführt wird, kann Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (mindestens 30 Sekunden) mit einer Dosis von 0,1 mg/kg bis zu maximal 4 mg entweder vor oder nach Narkoseeinleitung verabreicht werden.

Zur Behandlung von PONV bei pädiatrischen Patienten nach einem operativen Eingriff unter Vollnarkose kann Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (mindestens 30 Sekunden) mit einer Dosis von 0,1 mg/kg bis zu maximal 4 mg verabreicht werden.

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Ondansetron zur Therapie von PONV bei Kindern unter 2 Jahren vor.

Ältere Patienten

Die Erfahrung hinsichtlich der Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe und Therapie 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.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall (siehe Abschnitt 5.1). Außerdem wurden bei Patienten, die Ondansetron erhielten, in der Post-Marketing-Spontanberichterfassung Fälle von Torsade de Pointes berichtet. Bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von Ondansetron vermieden werden. Bei Patienten, die eine verlängerte QTc-Zeit aufweisen oder bei denen sich eine verlängerte QTc-Zeit entwickeln kann, sollte Ondansetron mit Vorsicht angewendet werden. Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit Elektrolytstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytstörungen hervorrufen.

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 in Kombination mit hepatotoxischen Chemotherapeutika verabreicht bekommen haben, sollten im Hinblick auf ihre Leberfunktion sorgfältig überwacht werden.

Durch Chemotherapie verursachte Übelkeit und Erbrechen:

Bei KG-basierter Dosierung und Verabreichung von drei Dosen in 4stündigem Intervall ist die Tagesdosis höher, als wenn eine Einzeldosis von 5 mg/m² gefolgt von einer oralen Gabe verabreicht wird. Ein Vergleich der Wirkung dieser beiden Dosierungsregime wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Quervergleiche zeigen jedoch ähnliche Wirksamkeit beider Regime (Abschnitt 5.1).

Eine Dosis 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.

Die Anwendung von Ondansetron mit QT-Intervall verlängernden Arzneimitteln kann zu einer zusätzlichen QT-Intervallverlängerung führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthracycline) kann das Risiko für Herzrhythmusstörungen erhöhen.

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 Wirkun-

gen 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: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$;
- selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$;
- 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 vorü-

bergehende 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: Vorübergehende Veränderungen im Elektrokardiogramm, einschließlich QT-Intervallverlängerung wurden vorwiegend nach intravenöser Applikation von Ondansetron beobachtet.

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 ist vergleichbar mit dem von Erwachsenen.

4.9 Überdosierung

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

rung 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 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.

Pädiatrische Patienten:

Durch Chemotherapie verursachte Übelkeit und Erbrechen (CINV):

Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Behandlung von durch Chemotherapie ver-

ursachte Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie an 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren (S3AB3006) bewertet. An den Tagen der Chemotherapie bekamen die Patienten entweder Ondansetron 5 mg/m² i. v. + Ondansetron 4 mg oral nach 8–12 Stunden oder Ondansetron 0,45 mg/kg i. v. + Placebo oral nach 8–12 Stunden verabreicht. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen Ondansetron 4 mg Saft zweimal täglich für 3 Tage. Eine vollständige Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie gelang zu 49% (5 mg/m² i. v. + Ondansetron 4 mg oral) und 41% (0,45 mg/kg i. v. + Placebo oral). Nach der Chemotherapie bekamen beide Gruppen 4 mg Ondansetron Saft zweimal täglich für 3 Tage.

Eine randomisierte Doppelblindstudie (S3AB4003) an 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren zeigte eine komplette Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie bei:

- 73% der Patienten, bei denen Ondansetron i. v. in einer Dosis von 5 mg/m² zusammen mit Dexamethason 2–4 mg oral verabreicht wurde,
 - 71% der Patienten, bei denen Ondansetron als Saft in einer Dosis von 8 mg + 2–4 mg Dexamethason oral am Tag der Chemotherapie angewendet wurde.
- Nach der Chemotherapie bekamen beide Gruppen 4 mg Ondansetron Saft zweimal täglich für 3 Tage.

Die Wirksamkeit von Ondansetron wurde an 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten in einer offenen, nicht vergleichenden, einarmigen Studie (S3A40320) untersucht. Alle Kinder erhielten drei Dosen Ondansetron 0,15 mg/kg i. v., die 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie sowie vier und acht Stunden nach der ersten Dosis verabreicht wurden. Eine vollständige Kontrolle des Erbrechens wurde bei 56% der Patienten erreicht.

Eine andere offene, nicht vergleichende, einarmige Studie (S3A239) untersuchte die Wirksamkeit von i. v. Dosen von Ondansetron 0,15 mg/kg gefolgt von zwei oralen Dosen Ondansetron 4 mg bei Kindern unter 12 Jahren und 8 mg bei Kindern von 12 Jahren und älter (Gesamtanzahl der Kinder n = 28). Eine vollständige Kontrolle des Erbrechens gelang bei 42% der Patienten.

Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV)

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron zur Vorbeugung postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten untersucht (post konzeptionelles Alter ≥ 44 Wochen, Körpergewicht ≥ 3 kg). Die einbezogenen Kinder waren für einen chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose vorgesehen und hatten einen ASA Status ≤ III. Es wurde eine Einzeldosis Ondansetron 0,1 mg/kg verabreicht und innerhalb von 5 Minuten die Narkose eingeleitet. Der Anteil der Kinder, die zumindest eine Phase des Erbrechens während des 24stündigen Untersuchungszeitraums (ITT) erfuhren, war größer bei Patienten unter Placebo als unter Ondansetron (28% vs. 11%, p < 0,0001).

Vier placebokontrollierte Doppelblindstudien wurden mit 1469 männlichen und weiblichen Patienten durchgeführt (Alter von 2 bis 12 Jahre), die für eine Vollnarkose vorgesehen waren. Die Patienten wurden randomisiert entweder mit einer Einzeldosis Ondansetron i. v. behandelt (0,1 mg/kg für pädiatrische Patienten mit maximal 40 kg KG, 4 mg für pädiatrische Patienten über 40 kg KG; Patientenzahl = 735) oder bekamen Placebo (Patientenzahl = 734). Das Arzneimittel wurde über mindestens 30 Sekunden unmittelbar vor der Narkoseeinleitung verabreicht. Ondansetron war signifikant wirksamer als Placebo in der Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen. Die Ergebnisse dieser Studie 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 intravenöser (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 Patientengruppen

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

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten (n = 9), die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden, war die Clearance etwa 30% langsamer als bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten (n = 22), aber vergleichbar mit der bei Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren. Die HWZ bei Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten lag im Mittel bei 6,7 Stunden, verglichen mit 2,9 Stunden bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten und 3 bis 12 Jahren. Die Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern in der Gruppe der 1 bis 4 Monate alten Patienten kann teilweise durch den höheren prozentualen Anteil an Körperwasser bei Neugeborenen und Säuglingen erklärt werden und dem damit verbundenen höheren Verteilungsvolumen für in Wasser lösliche Arzneimittel wie Ondansetron.

Bei Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren, die elektiven chirurgischen Eingriffen unter Vollnarkose unterzogen wurden, waren die absoluten Werte für beide die Clearance und das Verteilungsvolumen von Ondansetron vermindert im Vergleich zu den Werten bei Erwachsenen. Beide Parameter steigen linear mit dem Körpergewicht an und mit 12 Jahren sind die Werte, mit denen von jungen Erwachsenen vergleichbar. Wenn die Clearance und das Verteilungsvolumen auf das Körpergewicht normalisiert wurden, sind die Werte für diese Parameter vergleichbar zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Die Körpergewicht basierende Dosierung kompensiert die altersbedingten Unterschiede und dadurch wird eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten erreicht. Auf der Grundlage populationspharmakokinetischer Daten bei Studienpatienten im

Tabelle 3: Vorbeugung und Behandlung von PONV bei pädiatrischen Patienten – Ansprechen der Behandlung über einen Zeitraum von 24 Stunden

Studie	Endpunkt	Ondansetron n %	Placebo %	p-Wert
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Keine Übelkeit	64	51	0,004
S3GT11	Kein Erbrechen	60	47	0,004

CR = keine emetische Phase oder Abbruch

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.

An 428 Probanden (Krebskranke, OP-Patienten, gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren wurden nach i.v. Verabreichung von Ondansetron pharmakokinetische Parameter analysiert. Die Auswertung ergab, dass die AUC von Ondansetron nach oraler oder i.v.-Gabe bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit der von Erwachsenen war, mit Ausnahme von Säuglingen im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Volumen war abhängig vom Lebensalter und war bei Erwachsenen niedriger als bei Säuglingen und Kindern. Die Clearance hing vom Körpergewicht, aber nicht vom Lebensalter ab, mit Ausnahme von Säuglingen im Alter von 1 bis 4 Monaten. Es ist schwierig zu beurteilen, ob hier eine zusätzliche altersabhängige Verminderung der Clearance bei Säuglingen von 1 bis 4 Monaten vorlag oder ob es sich einfach um normale Schwankungen aufgrund der niedrigen Probandenzahl handelt. Wenn Patienten, die jünger als 6 Monate alt sind, lediglich eine Einzeldosis im Rahmen einer PONV erhalten, ist es eher unwahrscheinlich, dass eine Verminderung der Clearance klinisch relevant wird.

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:
3 Jahre

Injektion:

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

Infusion:

Die chemische und physikalische Gebrauchstabilität 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, Klarglas Typ I

2 ml:
Packungsgrößen:
Schachtel mit 5 oder 10 Ampullen
Klinikpackungen mit 10 × 5 oder 5 × (10 × 5) Ampullen

4 ml:
Packungsgrößen:
Schachtel mit 5 oder 10 Ampullen
Klinikpackungen mit 10 × 5 oder 5 × (10 × 5) Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung 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 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 Autoklaven sterilisiert werden!

7. INHABER DER ZULASSUNG

hameln pharma plus gmbh
Langes Feld 13
31789 Hameln, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

59061.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

9. März 2005

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2013

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig