

## FACHINFORMATION

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ondansetron Vitane 2 mg/ml Injektionslösung

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Ampulle zu je 2 ml Injektionslösung enthält 5 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat (entsprechend 4 mg Ondansetron).

1 Ampulle zu je 4 ml Injektionslösung enthält 10 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat (entsprechend 8 mg Ondansetron).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Ampulle zu je 2 ml Ondansetron Vitane 2 mg/ml Injektionslösung enthält 0,29 mmol Natrium.

1 Ampulle zu je 4 ml Ondansetron Vitane 2 mg/ml Injektionslösung enthält 0,58 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Injektionslösung und Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare und farblose Lösung mit einem pH-Bereich von 3,3-4,0

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei medizinischer Therapie mit Zytostatika, sowie zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### *Dosierung*

Durch Zytostatika 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 über mindestens 30 Sekunden lang 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 Angaben zur Mischbarkeit der 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 über mindestens 30 Sekunden lang 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 über mindestens 30 Sekunden lang i.v. injizieren bzw. über 15 Minuten infundieren

oder

1 – 2 Stunden vor Chemotherapiegabe 1 Filmtablette mit 8 mg Ondansetron oral geben.

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

## *Kinder und Jugendliche*

### Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern ab 6 Monaten und Jugendlichen

Die Dosis kann auf Grundlage der Körperoberfläche oder auf Grundlage des Körpergewichts berechnet werden (siehe unten). Eine Dosierung nach Körpergewicht

führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Injektionslösung sollte mit 5 %iger Glucoselösung, 0,9 %iger Natriumchloridlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt werden (siehe Mischbarkeit von *Ondansetron Vitane 2 mg/ml Injektionslösung*). Die Infusion sollte über mindestens 15 Minuten intravenös verabreicht werden.

Es sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Prävention von verzögerter oder prolongierter (verlängerter) Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen vorhanden. Ebenso sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron bei Strahlentherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern vorhanden.

#### Dosierung nach Körperoberfläche:

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 5 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden. Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

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

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

#### Tabelle 1:

#### Dosierung nach Körperoberfläche bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

<b>Körper- oberfläche</b>	<b>Tag 1<sup>a, b</sup></b>	<b>Tage 2-6<sup>b</sup></b>
<b>&lt; 0,6 m<sup>2</sup></b>	<b>Initialdosis:</b> 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. <b>Nach 12 Stunden:</b> 2 mg Ondansetron	<b>Alle 12 Stunden:</b> 2 mg Ondansetron
<b>≥ 0,6 m<sup>2</sup></b>	<b>Initialdosis:</b> 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. <b>Nach 12 Stunden:</b> 4 mg Ondansetron	<b>Alle 12 Stunden:</b> 4 mg Ondansetron

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

**b)** Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

#### Dosierung nach Körpergewicht:

Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht werden. Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Bei Bedarf können 2 weitere i.v.-Dosen mit einem Abstand von 4 Stunden verabreicht werden.

Die Gabe von oralen Dosen kann 12 Stunden später erfolgen und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgesetzt werden (siehe nachfolgende Tabelle 2).

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

#### Tabelle 2:

## Dosierung nach Körpergewicht bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

<b>Körpergewicht</b>	<b>Tag 1<sup>a, b</sup></b>	<b>Tage 2-6<sup>b</sup></b>
<b>≤ 10 kg</b>	<b>Initialdosis:</b> 0,15 mg/kg KG i.v. <b>Nach 4 Stunden:</b> Bei Bedarf bis zu 2 weitere i.v.-Dosen mit 0,15 mg/kg KG im 4-Stunden-Intervall	<b>Alle 12 Stunden:</b> 2 mg Ondansetron
<b>&gt; 10 kg</b>	<b>Initialdosis:</b> 0,15 mg/kg KG i.v. <b>Nach 4 Stunden:</b> Bei Bedarf bis zu 2 weitere i.v.-Dosen mit 0,15 mg/kg KG im 4-Stunden-Intervall	<b>Alle 12 Stunden:</b> 4 mg Ondansetron

a) Die intravenös verabreichte Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

b) Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

### *Ältere Patienten*

#### Verdünnung und Verabreichung von Ondansetron bei Patienten ab 65 Jahren

Alle Dosen von intravenös verabreichtem Ondansetron sollten mit 50 bis 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt werden und über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert werden.

#### Patienten unter 75 Jahren

Eine Einzeldosis von intravenös verabreichtem Ondansetron zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (CINV) darf 16 mg (infundiert über mindestens 15 Minuten) nicht überschreiten.

#### Patienten von 75 Jahren und darüber

Eine Einzeldosis von intravenös verabreichtem Ondansetron zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (CINV) darf 8 mg (infundiert über mindestens 15 Minuten) nicht überschreiten.

### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *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.

## Prophylaxe und Therapie von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen

### *Erwachsene*

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

4 mg Ondansetron bei Einleitung der Anästhesie langsam intravenös injizieren.

Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

4 mg Ondansetron langsam intravenös injizieren.

### *Kinder ab 1 Monat und Jugendliche*

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

Eine Einzeldosis von 0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron vor, während oder nach der Einleitung der Anästhesie langsam über mindestens 30 Sekunden lang intravenös injizieren.

Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

Eine Einzeldosis von 0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron langsam über mindestens 30 Sekunden lang intravenös injizieren.

Für Kinder unter 2 Jahren sind nur begrenzte Daten über die Anwendung von Ondansetron zur Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen verfügbar.

#### *Ältere Patienten*

Die Erfahrungen mit Ondansetron in der Prophylaxe und 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 Leber- und/oder Nierenfunktion

Bei Patienten mit mittlerer oder schwer eingeschränkter Leberfunktion ist die Serumhalbwertszeit von Ondansetron deutlich verlängert. Solchen Patienten dürfen höchstens 8 mg Ondansetron pro Tag verabreicht werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

#### *Wiederholte Verabreichung*

Bei allen Erwachsenen (einschließlich älteren) Patienten weitere Dosen von intravenös verabreichtem Ondansetron sollten im Mindestabstand von 4 Stunden erfolgen.

#### Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Ondansetron Vitane 2 mg/ml Injektionslösung kann als intravenöse Injektion, oder nach vorgeschriebener Verdünnung, als intravenöse Infusion verabreicht werden.

#### *Mischbarkeit von Ondansetron Vitane 2 mg/ml Injektionslösung*

Ondansetron Vitane 2 mg/ml Injektionslösung ist mit folgenden gebräuchlichen Infusionslösungen mischbar:

Kochsalzlösung 0,9 %

Glucoselösung 20 %

Mannitollösung 10 %

Ringer-Lösung

Kaliumchlorid 7,5 %

Hartmann-Lösung

Die Lösungen sollen vor Gebrauch frisch zubereitet werden.

Die gebrauchsfertigen Mischungen sollen klar sein.

### *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 (siehe Abschnitt 6.6) 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 mg/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 Minuten 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 g/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.

### 4.3 Gegenanzeigen

Ondansetron Vitane 2 mg/ml Injektionslösung darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitiger Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ondansetron Vitane 2 mg/ml Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Ampulle, d.h. es ist nahezu "natrium-frei".

Bei Patienten, die bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere selektive 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten zeigten, wurde über Kreuzallergien mit Ondansetron berichtet. Bei Auftreten von Atembeschwerden sollten diese symptomatisch behandelt und aufmerksam durch den Arzt überwacht werden, da Atembeschwerden Symptome einer beginnenden Überempfindlichkeitsreaktion sein können.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall (siehe Abschnitt 5.1). Außerdem wurden bei Patienten, die Ondansetron erhielten, in der Post-Marketing-Spontanberichtserfassung 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 QT<sub>c</sub>-Zeit aufweisen oder bei denen sich eine verlängerte QT<sub>c</sub>-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.

Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Anwendung von Ondansetron korrigiert werden.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Darmmotilität (Obstruktion), da der Wirkstoff die Motilität des unteren Magen-Darm-Traktes vermindern kann. Patienten mit Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion sollten nach Gabe von Ondansetron überwacht werden.

Die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron kann nach Operationen an den Rachenmandeln okkulte Blutungen maskieren. Daher sollten betroffene Patienten nach Gabe von Ondansetron sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen soll die Tagesdosis 8 mg nicht übersteigen.

#### *Kinder und Jugendliche*

Kinder und Jugendliche, die Ondansetron zusammen mit hepatotoxischen Chemotherapeutika erhalten, sollten eng auf Leberfunktionsstörungen hin überwacht werden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Tramadol, Alfentanil, Propofol, Morphin, Lidocain und Thiopental zeigt.

Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom P450-Isoenzyme – CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2 – metabolisiert. Durch die Vielfalt der Cytochrom P450-Isoenzyme, die Ondansetron verstoffwechseln können, kann eine Hemmung oder reduzierte Aktivität eines der Isoenzyme (z. B. bei einem genetisch bedingten CYP2D6-Mangel) normalerweise von anderen Isoenzymen ausgeglichen werden. Daher sollte es zu keiner signifikanten Veränderung der Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs kommen. 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.

Die Anwendung von Ondansetron mit QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln kann die QT-Zeit zusätzlich verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthracycline) kann das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls und/oder Elektrolytstörungen hervorrufen, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Apomorphin*

Aufgrund von Berichten über starken Blutdruckabfall und Bewusstseinsverlust bei Anwendung von Ondansetron zusammen mit Apomorphinhydrochlorid ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert.

### *Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin*

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, 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 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Ondansetron liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Daher wird eine Anwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Relevante epidemiologische Studien sind nicht vorhanden.

Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe 5.3).

Ondansetron darf während der Schwangerschaft, vor allem in den ersten drei Monaten, nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

Tierversuche ergaben, dass Ondansetron in die Muttermilch übergeht. Daher soll während einer Behandlung nicht gestillt werden.



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

Ondansetron Vitane 2 mg/ml Injektionslösung hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Folgende Häufigkeitsangaben werden in den Angaben zu Grunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000, < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000

##### *Erkrankungen des Nervensystems:*

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich Extrapyrimalreaktionen wie dystonische Reaktionen, akute, krisenhafte Störungen der Okulomotorik mit Blickabweichung [Crisis oculogyris] und Dyskinesien, die aber ohne nachweisliche dauerhafte klinische Folgen blieben)

Selten: Benommenheit bei schneller i.v. Verabreichung

##### *Herzerkrankungen:*

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

Selten: QTc-Intervall Verlängerung (einschließlich Torsade de Pointes)

##### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:*

Häufig: Obstipation

##### *Erkrankungen des Immunsystems:*

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (manchmal schwerwiegend), einschließlich Anaphylaxie. Anaphylaxie kann lebensbedrohlich sein.

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

##### *Leber- und Gallenerkrankungen:*

Gelegentlich: asymptomatische Erhöhungen von Leberwerten.

Diese Nebenwirkungen traten üblicherweise bei Patienten auf, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhalten hatten.

##### *Augenerkrankungen:*

Selten: vorübergehende Sehstörungen (z. B. Schleiersehen), überwiegend bei i.v.-Verabreichung

Sehr selten: vorübergehende Blindheit, überwiegend bei i.v.-Verabreichung

In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten zurück. Die meisten Patienten wurden mit Chemotherapeutika behandelt, einschließlich Cisplatin. Die Ursache von einigen der berichteten Fälle von vorübergehender Blindheit war kortikalen Ursprungs.

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:*  
Häufig: Lokale Irritationen an der Einstichstelle bei i.v.-Verabreichung – insbesondere bei wiederholter Anwendung

*Gefäßkrankungen:*  
Häufig: Wärmegefühl oder Flush  
Gelegentlich: Hypotonie (Blutdruckabfall)

*Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:*  
Gelegentlich: Schluckauf

#### *Kinder und Jugendliche*

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

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Gegenwärtig ist noch sehr wenig über die Auswirkungen einer Überdosierung mit Ondansetron bekannt. 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.

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

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

#### *Kinder und Jugendliche*

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

## **5. Pharmakologische Eigenschaften**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika, Serotonin-(5HT<sub>3</sub>)-Antagonisten  
ATC-Code: A04 AA01

Angaben zur Stoff- oder Indikationsgruppe:

Ondansetron ist ein hochselektiver, kompetitiver 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist. 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-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren an Neuronen in der Peripherie (viszeraler afferenter Vagus) und im Zentralnervensystem (Area postrema), wodurch ein Brechreiz hervorgerufen wird. Ondansetron antagonisiert direkt an 5-HT<sub>3</sub>-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.

#### Verlängerung des QT-Intervalls

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 Basiskorrektur 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 Basiskorrektur 5,8 msec (7,8 msec). In dieser Studie wurden keine QTcF-Intervalle von über 480 msec und keine Verlängerung des QTcF- Intervalls von über 60 msec gemessen. Bei den mittels Elektrokardiogramm gemessenen PR- bzw. QRS-Intervallen traten keine signifikanten Änderungen auf.

#### Kinder und Jugendliche

##### Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Kontrolle von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit wurde in einer doppelblinden, randomisierten klinischen Studie mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren untersucht (S3AB3006). Die Patienten erhielten an den Behandlungstagen entweder 5 mg/m<sup>2</sup> Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8 bis 12 Stunden oder 0,45 mg/kg KG Ondansetron intravenös und eine orale Placebo-Gabe nach 8 bis 12 Stunden. Die komplette Kontrolle über das Erbrechen betrug am Therapietag mit den heftigsten Symptomen 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> i.v. und 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41 % (0,45 mg/kg i.v. und Placebo p.o.). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung zweimal täglich. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte klinische Studie (S3AB4003) mit 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren zeigte am Therapietag mit den heftigsten Symptomen eine komplette Kontrolle über das Erbrechen bei

- 73 % der Patienten, die eine intravenöse Gabe von 5 mg/m<sup>2</sup> Ondansetron mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral erhielten und bei
- 71 % der Patienten, die 8 mg Ondansetron Lösung mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral an den Therapietagen erhielten.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen zwei Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung zweimal täglich. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder

hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

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

In einer anderen offenen, unkontrollierten, einarmigen Studie (S3A239) mit 28 Kindern wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg KG Ondansetron gefolgt von zwei oralen Dosen mit 4 mg Ondansetron für Kinder unter 12 Jahren bzw. mit 8 mg Ondansetron für Kinder ab 12 Jahren untersucht. Eine komplette Kontrolle über das Erbrechen wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

#### Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten untersucht (postkonzeptionell: Alter  $\geq$  44 Wochen, Gewicht  $\geq$  3 kg). Für die eingeschlossenen Patienten mit einem ASA-Status  $\leq$  III waren elektive chirurgische Eingriffe unter Allgemeinanästhesie vorgesehen. Nach Einleitung der Narkose wurde eine Einzeldosis von 0,1 mg/kg Ondansetron innerhalb von 5 Minuten verabreicht. Der Anteil der Patienten, die während der 24-stündigen Beobachtungsphase mindestens eine emetogene Episode erlitten (ITT), war in der Placebogruppe größer als für die Patienten, die Ondansetron erhielten (28 % vs. 11 %,  $p < 0,0001$ ).

Es wurden vier randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien mit 1469 männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren durchgeführt, die einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden. Die Patienten wurden entweder zur Behandlung mit einer Einzeldosis Ondansetron i.v. (0,1 mg/kg für Kinder mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger, 4 mg für Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg; Patientenanzahl = 735) oder zur Behandlung mit Placebo (Patientenanzahl = 734) randomisiert. Die Studienmedikation wurde über mindestens 30 Sekunden, kurz vor oder nach Einleitung der Anästhesie, verabreicht. Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen war im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei pädiatrischen Patienten – Ansprechen auf die Behandlung über 24 Stunden

<b>Studie</b>	<b>Endpunkt</b>	<b>Ondansetron %</b>	<b>Placebo %</b>	<b>p-Wert</b>
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 = keine emetogenen Episoden, Notversorgung oder Studienabbruch

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Durchschnittswerte pharmakokinetischer Parameter

Zeitpunkt der max. Plasmakonzentration (t max):	8 mg oral	8 mg i.v.
Eliminationshalbwertszeit (t 1/2):	1,6 h	0,12 h
	ca. 3 h (bei älteren Patienten bis zu 5 h)	ca. 3 h

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei gesunden Freiwilligen beträgt nach Verabreichung einer einzelnen 8 mg Tablette ungefähr 55 bis 60 %. Zwischen Plasmaspiegeln und antiemetischer Wirkung besteht keine direkte Korrelation. Die Plasmaproteinbindung (*in vitro*) beträgt 70 bis 76 %. Ondansetron wird in hohem Ausmaß metabolisiert; die Metabolite werden im Urin und in den Faeces ausgeschieden.

Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom P450-Isoenzyme – CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2 – metabolisiert. Ein Mangel an dem Enzym CYP2D6 (Debrisoquinpolymorphismus) beeinflusst nicht das pharmakokinetische Verhalten von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron sind bei wiederholter Gabe unverändert.

### *Besondere Patientenpopulationen*

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

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten (n=19), die sich einer Operation unterzogen, war die Körpergewichts-normierte Clearance um ca. 30 % verlangsamt gegenüber der Clearance bei den Patienten zwischen 5 und 24 Monaten (n=22), jedoch vergleichbar derjenigen bei Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren. Die Halbwertszeit bei der Patientenpopulation im Alter von 1 bis 4 Monaten betrug im Mittel 6,7 Stunden gegenüber 2,9 Stunden bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten bzw. 3 bis 12 Jahren. Die Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern in der 1 bis 4 Monate alten Patientenpopulation lassen sich zum Teil durch den höheren Körperflüssigkeitsanteil bei Neugeborenen und Kleinkindern und durch das höhere Verteilungsvolumen für wasserlösliche Wirkstoffe wie z. B. Ondansetron erklären.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren, die sich elektiven chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie unterzogen, waren die absoluten Werte sowohl für die Clearance als auch für das Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu den Werten erwachsener Patienten verringert. Beide Parameter stiegen linear in Abhängigkeit vom Körpergewicht an und näherten sich im Alter von 12 Jahren denjenigen von jungen Erwachsenen. Nach Bereinigung von Clearance und Verteilungsvolumen um das Körpergewicht waren die Werte für diese Parameter zwischen den verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Die Anwendung einer körpergewichtsbezogenen Dosierung berücksichtigt altersabhängige Veränderungen und bewirkt eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten.

Die pharmakokinetische Analyse wurde bei einer Population von 428 Patienten (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Verabreichung bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen, mit Ausnahme von Kindern im Alter von 1

bis 4 Monaten. Das Volumen war altersabhängig und bei Erwachsenen niedriger als bei Kleinkindern und Kindern. Die Clearance war abhängig vom Gewicht, jedoch nicht vom Alter, mit der Ausnahme von 1- bis 4-monatigen Kindern. Es ist schwierig daraus zu folgern, ob eine zusätzliche Reduktion der Clearance in Abhängigkeit vom Alter der 1- bis 4-monatigen Kinder stattgefunden hat oder ob die Ursache einfach in der angeborenen Variabilität aufgrund der geringen Patientenzahl, die in dieser Altersgruppe untersucht wurde, zu sehen ist. Da Patienten unter 6 Monaten bei postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nur eine Einzeldosis Ondansetron erhalten, wird eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ondansetron und seine Metaboliten reichern sich in der Milch von Ratten mit einem Milch:Plasma-Verhältnis von 5,2:1 an.

Eine Studie an klonierten humanen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Ondansetron das Potenzial besitzt, die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen.

In einer Thorough-QT-Studie mit gesunden Probanden wurde eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet.

## **6. Pharmazeutische Angaben**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Natriumcitrat (Ph.Eur.)  
Citronensäure-Monohydrat  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Ondansetron-Injektionslösungen sollen generell nicht in der Spritze oder Infusionsflasche mit anderen Arzneimittel-haltigen Lösungen oder nicht überprüften Infusionslösungen gemischt werden.

Bei einer Verabreichung von Fluorouracil-haltigen Lösungen in einer Konzentration von größer als 0,8 mg Fluorouracil/ml kommt es zur Ausfällung von Ondansetron.

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Haltbarkeit der Ampulle: 3 Jahre

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmenge ist zu verwerfen.

Das Arzneimittel soll sofort nach Anbruch verwendet werden.  
Die Haltbarkeit der Mischungen mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten Infusionslösungen beträgt 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel/Mischungen sofort nach Anbruch verwendet werden. Sofern nicht sofort verwendet, liegen die Dauer der Aufbewahrung der Mischungen und die Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

Ampulle im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Farblose Glasampullen, hydrolytische Klasse I

##### 2 ml Ampullen

1 Faltschachtel mit 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

Klinikpackungen:

Klinikpackung mit 10 x 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 5x (10 x 5) Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

##### 4 ml Ampullen

1 Faltschachtel mit 5 Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung

Klinikpackungen:

Klinikpackung mit 10 x 5 Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 5x (10 x 5) Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung

Klinikpackung mit 10x (10 x 5) Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung

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

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

**Die Injektionslösung darf nicht im Autoklaven sterilisiert werden!**

Nach Anbruch der Ampullen Rest verwerfen.

#### **7. Inhaber der Zulassung**

Vitane Pharma GmbH  
Pffaffenrieder Straße 7  
82515 Wolfratshausen  
Deutschland  
Tel.: +49 (0) 8171 63 99 110  
Fax: +49 (0) 8171 63 99 199  
E-Mail: info@vitaneprima.de

**8. Zulassungsnummer**

94514.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

09.12.2015

**10. Stand der Information**

April 2016

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig