

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron-Carinopharm 4 mg/2 ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Glasampulle zu 2 ml enthält 4 mg Ondansetron (als Hydrochlorid-Dihydrat) in wässriger Lösung zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält 7 mg Natrium je 4 mg Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**Erwachsene

Ondansetron-Carinopharm wird angewendet bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie hervorgerufen sind. Ondansetron-Carinopharm wird angewendet bei der Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

Kinder und Jugendliche

Ondansetron-Carinopharm wird angewendet bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern ≥ 6 Monaten, die durch eine Chemotherapie hervorgerufen sind, sowie bei der Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Chemotherapie und Strahlentherapie**Erwachsene:

Das emetogene Potenzial der Krebsstherapie ist je nach Dosierung und Zusammensetzung der Chemo- und Strahlentherapie-Schemata unterschiedlich. Die Art der Anwendung und die Dosierung von Ondansetron sollten flexibel im Bereich von 8 mg – 32 mg pro Tag liegen und wie unten aufgeführt ausgewählt werden.

Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie:

Ondansetron kann entweder rektal, oral (Tabletten oder Sirup), intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Die empfohlene Dosis Ondansetron-Carinopharm liegt bei 8 mg, die als langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskuläre Injektion oder als Infusion über 15 Minuten unmittelbar vor der Behandlung gegeben werden, gefolgt von 8 mg oral alle 12 Stunden. Um verzögert auftretender oder längerfristiger Übelkeit nach den ersten 24 Stunden vorzubeugen, sollte eine orale oder rektale Ondansetron-Therapie bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

Hoch emetogene Chemotherapie: Bei Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie, z. B. hoch dosiertem Cisplatin, haben sich die folgenden Ondansetron-Dosis-Schemata in den ersten 24 Stunden während einer Chemotherapie als gleich wirksam erwiesen:

- Einmalig 8 mg über eine langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskuläre Injektion unmittelbar vor der Chemotherapie.
- 8 mg über eine langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) oder als intramuskuläre Injektion unmittelbar vor der Chemotherapie, gefolgt von 2 weiteren intravenösen Gaben von 8 mg in einem Abstand von 4 Stunden oder einer Dauerinfusion von 1 mg/ Stunde über bis zu 24 Stunden.
- Eine maximale Initialdosis von 16 mg, verdünnt in 50–100 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) als Infusion über mindestens 15 Minuten unmittelbar vor der Chemotherapie. Der initialen Ondansetron-Dosis können dann zwei weitere Gaben von 8 mg intravenös (über nicht weniger als 30 Sekunden) oder intramuskulär in einem Abstand von 4 Stunden folgen.

Aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Die Wahl des Dosis-Schemas sollte sich an der Schwere der emetogenen Belastung der Behandlung orientieren.

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei der hoch emetogenen Chemotherapie kann durch Hinzufügen einer einmaligen intravenösen Dosis von Dexamethason-Natriumphosphat, 20 mg, vor der Chemotherapie, gesteigert werden.

Um verzögert auftretender oder längerfristiger Übelkeit nach den ersten 24 Stunden vorzubeugen, sollte eine orale oder rektale Ondansetron-Therapie über bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

Kinder und Jugendliche:Übelkeit und Erbrechen hervorgerufen durch Chemotherapie bei Kindern ab 6 Monaten und Jugendlichen:

Die Dosis bei durch Chemotherapie hervorgerufener Übelkeit und Erbrechen kann auf Grundlage der Körperoberfläche oder auf Grundlage des Körpergewichts berechnet werden (siehe unten). In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten wurde Ondan-

setron als i.v. Infusion, verdünnt in 25 ml bis 50 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung, über nicht weniger als 15 Minuten verabreicht. Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Die Ondansetron Injektionslösung sollte in 5 % Glucose oder 0,9 % Natriumchlorid oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) verdünnt werden und intravenös über nicht weniger als 15 Minuten infundiert 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 und Erbrechen bei Kindern vorhanden.

Dosierung nach Körperoberfläche:

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 5 mg/m² 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 Tabelle 1).

Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als Einzeldosen gegeben) 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 Abschnitt 4.4 und 5.1).

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

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

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

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

Tabelle 1: Körperoberflächen-basierte Dosierung für die Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

Körperoberfläche	Tag 1 (a, b)	Tage 2–6 (b)
<0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg Sirup nach 12 h	2 mg Sirup alle 12 h
$\geq 0,6$ m ² bis $\leq 1,2$ m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg Sirup oder Tabletten nach 12 h	4 mg Sirup oder Tabletten alle 12 h
>1,2 m ²	5 mg/m ² oder 8 mg i.v. plus 8 mg Sirup oder Tabletten nach 12 h	8 mg Sirup oder Tabletten alle 12 h

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

b. Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 2: Körpergewicht-basierte Dosierung für die Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

Körpergewicht	Tag 1 (a, b)	Tage 2–6 (b)
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen mit 0,15 mg/kg alle 4 h	2 mg Sirup alle 12 h
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen mit 0,15 mg/kg alle 4 h	4 mg Sirup oder Tabletten alle 12 h

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

b. Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten:

Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren erhalten die Erwachsenenendosis. Alle intravenösen Dosen sollten verdünnt in 50 ml bis 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen, kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) über 15 Minuten infundiert werden.

Bei **Patienten im Alter von 75 Jahren oder darüber** sollte die intravenöse Initialdosis 8 mg Ondansetron nicht überschreiten. Alle intravenösen Dosen sollten verdünnt in 50 ml bis 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen, kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) über 15 Minuten infundiert werden. Nach der Initialdosis von 8 mg können zwei weitere intravenöse Dosen von 8 mg, infundiert über 15 Minuten, verabreicht werden; dabei muss ein Zeitabstand von 4 Stunden eingehalten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Eine Anpassung der Tagesdosis, des Dosierungsintervalls und der Art der Anwendung ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Ondansetron-Clearance signifikant vermindert und die Halbwertszeit im Serum signifikant verlängert. Bei diesen Patienten darf die Tagesgesamtdosis 8 mg nicht überschreiten und daher wird eine parenterale oder orale Anwendung empfohlen.

Patienten mit eingeschränktem Spartein-Debrisoquin-Stoffwechsel:

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten, deren Spartein-Debrisoquin-Stoffwechsel als eingeschränkt bewertet wird, unverändert. Entsprechend wird bei diesen Patienten nach wiederholter Anwendung die gleiche Medikamentenexposition erzielt wie in der Allgemeinbevölkerung. Es ist keine Änderung der Tagesdosis oder Anwendungsfrequenz erforderlich.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Erwachsene:

Zur Vorbeugung von PONV kann Ondansetron intravenös oder in einer anderen Darreichungsform gegeben werden.

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

Für die Behandlung bei bestehender PONV wird einer Einzeldosis von 4 mg intramuskulär oder als langsame intravenöse Injektion empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

PONV bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat und Jugendlichen

Zur Vorbeugung von PONV unter Allgemeinnarkose bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen, kann Ondansetron in einer Einzeldosis von 0,1 mg/kg KG bis zu maximal 4 mg entweder vor, während oder nach Einleitung der Narkose langsam (mindestens über 30 Sekunden) intravenös injiziert werden.

Zur Therapie von PONV bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen, kann eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron durch eine langsame i.v.-Injektion (mindestens über 30 Sekunden) verabreicht werden.

Für Kinder unter 2 Jahren sind keine Daten über die Anwendung von Ondansetron zur Therapie von PONV verfügbar.

Ältere Patienten:

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Eine Anpassung der Tagesdosis, des Dosierungsintervalls und der Art der Anwendung ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Ondansetron-Clearance signifikant vermindert und die Halbwertszeit im Serum signifikant verlängert. Bei diesen Patienten darf die Tagesgesamtdosis 8 mg nicht überschreiten und daher ist eine parenterale oder orale Anwendung empfohlen.

Patienten mit eingeschränktem Spartein-Debrisoquin-Stoffwechsel:

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten, deren Spartein-Debrisoquin-Stoffwechsel als eingeschränkt bewertet wird, unverändert. Entsprechend wird bei diesen Patienten nach wiederholter Anwendung die gleiche Medikamentenexposition erzielt wie in der Allgemeinbevölke-

rung. Es ist keine Änderung der Tagesdosis oder Anwendungsfrequenz erforderlich.

Art der Anwendung

Zur intravenösen und intramuskulären Injektion, oder nach vorgeschriebener Verdünnung, zur intravenösen Infusion (siehe Abschnitte 6.2 und 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die auch überempfindlich auf andere selektive 5-HT₃-Rezeptorantagonisten reagieren.

Atembeschwerden sollten symptomatisch behandelt werden und Krankenhausärzte sollten gezielt auf sie als Vorzeichen für Überempfindlichkeitsreaktionen achten.

Ondansetron führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). Darüber hinaus wurde nach der Markteinführung von Fällen berichtet, bei denen Patienten bei der Anwendung von Ondansetron eine Torsade de pointes erlitten. Die Anwendung von Ondansetron bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom ist zu vermeiden. Ondansetron sollte bei Patienten, bei denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls vorliegt oder eine solche auftreten konnte, einschließlich Patienten mit Störungen des Elektrolythaushalts, Herzinsuffizienz oder Bradyarrhythmien, sowie an Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls oder Störungen des Elektrolythaushalts führen können, mit Vorsicht angewendet werden. Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Anwendung von Ondansetron korrigiert werden.

Nach der Markteinführung wurde von Patienten mit Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Geisteszustand, autonomer Instabilität und neuromuskulären Anomalien) berichtet, dass nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI] und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern [SNRI]) auftrat. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch erforderlich ist, wird eine angemessene Beobachtung des Patienten empfohlen.

Da bekannt ist, dass Ondansetron die Dickdarmpassagezeit verlängert, sollten Patienten mit Symptomen eines subakuten Darmverschlusses nach der Gabe überwacht werden.

Bei Patienten mit Rachenmandeloperationen kann die Behandlung mit Ondansetron zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen okkulte Blutungen maskieren. Diese Patienten sind deshalb nach Anwendung von Ondansetron sorgfältig zu überwachen.

Bei Patienten, die mit Ondansetron behandelt wurden, wurden Fälle von myokardialer Ischämie berichtet. Bei einigen Patienten, insbesondere im Rahmen einer intravenösen Gabe, traten die Symptome unmittelbar nach der Verabreichung von Ondansetron auf. Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome einer myokardialen Ischämie aufmerksam gemacht werden.

Ondansetron-Carinopharm enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche:

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

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (CINV)

Bei Berechnung der Dosierung nach Körpergewicht (auf mg/kg Basis) und Anwendung von 3 Dosen in 4-Stunden-Intervallen wird die Gesamttagesdosis höher ausfallen, als wenn eine Einzeldosis von 5 mg/m² gefolgt von einer oralen Dosis gegeben wird. Die Vergleichbarkeit dieser beiden unterschiedlichen Dosierungsschemata wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Ein Vergleich verschiedener Studien weist auf eine ähnliche Wirksamkeit für beide Schemata hin (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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.

Die Anwendung von Ondansetron zusammen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, kann in einer zusätzlichen Verlängerung des QT-Intervalls resultieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthracyklinen wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzumab), Antibiotika (wie Erythromycin), Antimykotika (wie Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablockern (wie Atenolol oder Timolol) kann das Risiko 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).

Nach der Markteinführung wurde von Patienten mit Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Geisteszustand, autonomer Instabilität und neuromuskulären Anomalien) berichtet, dass nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRI und SNRI) auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

Apomorphin: Bei Anwendung von Ondansetron zusammen mit Apomorphin-Hydrochlorid wurde von hochgradiger Hypotonie und Bewusstseinsverlust berichtet, weshalb die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert ist.

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin: Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die die Enzymtätigkeit von CYP3A4 stark induzieren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) war die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Ondansetron-Blutkonzentration vermindert.

Tramadol: Daten aus kleineren Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron die analgetische Wirkung von Tramadol herabsetzen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen.

Schwangerschaft

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

In einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren war die Anwendung von Ondansetron im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten verbunden (3 zusätzliche Fälle pro 10000 behandelte Frauen; adjustiertes relatives Risiko, 1,24 (95 % CI 1,03–1,48)). Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Herzfehlbildungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität.

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

Stillzeit

Untersuchungen zeigten, dass Ondansetron in die Milch säugender Tiere ausgeschieden wird. Aus diesem Grund wird empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, nicht stillen.

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

Ondansetron hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Die nachfolgenden Häufigkeiten wurden unter Standarddosierung mit Ondansetron gemäß Indikation und Formulierung ermittelt.

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

Die bei Kindern und Jugendlichen auftretenden unerwünschten Ereignisse waren mit jenen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

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.

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten	Allergische Sofortreaktionen, manchmal schwere Sofortreaktionen bis hin zu tödlich verlaufender Anaphylaxie.
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Krampfanfälle, Bewegungsstörungen einschließlich Extrapyramidalreaktionen, wie dystonische Reaktionen, krisenhafte Störungen der Okulomotorik und Dyskinesien (1).
Selten	Benommenheit bei schneller i.v.-Verabreichung, die durch eine Verlängerung der Infusionszeit in den meisten Fällen verhindert oder behoben werden kann.
Augenerkrankungen	
Selten	Vorübergehende Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen), bei i.v.-Verabreichung
Sehr selten	Vorübergehende Blindheit, überwiegend bei i.v.-Verabreichung (2)

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Arrhythmien, Brustschmerz mit oder ohne Senkung des ST-Segments, Bradykardie
Selten	QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de Pointes)
Nicht bekannt	Myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Wärme- und Hitzegefühl
Gelegentlich	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Obstipation
Nicht bekannt	Obstruktion
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	Asymptomatische Erhöhungen der Leberfunktionswerte (3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr selten	Toxischer Hautausschlag, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Lokale Irritationen an der Einstichstelle bei i.v.-Verabreichung

- (1) Beobachtet, ohne eindeutigen Hinweis auf anhaltende klinische Folgeerscheinungen.
- (2) In der Mehrzahl der berichteten Fälle, bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten zurück. Die meisten Patienten wurden mit Chemotherapeutika, einschließlich Cisplatin behandelt. Die Ursache von einigen der berichteten Fälle vorübergehender Blindheit war kortikalen Ursprungs.
- (3) Diese Nebenwirkungen traten üblicherweise bei Patienten auf, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhalten hatten.

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

4.9 Überdosierung

Symptome

Erfahrungen mit Überdosierungen von Ondansetron sind begrenzt. In der Mehrheit der Fälle waren die Symptome ähnlich denen, die bei Patienten berichtet wurden, die empfohlene Dosierungen erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Sehstörungen, schwere Obstipation, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block 2. Grades wurden berichtet, die in allen Fällen vollständig zurückgingen.

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

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Ondansetron. Daher sollte in allen Verdachtsfällen einer Überdosierung eine angemessene symptomatische und unterstützende Therapie erfolgen.

Die Anwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosierung von Ondansetron wird nicht empfohlen, da die Patienten aufgrund der antiemetischen Wirkung von Ondansetron mit großer Wahrscheinlichkeit nicht darauf ansprechen.

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 und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-5HT₃-Rezeptorantagonisten. ATC-Code: A04AA01

Ondansetron ist ein wirkstarker, hoch-selektiver Serotonin-5-HT₃-Rezeptorantagonist. Sein genauer Wirkmechanismus im Hinblick auf die Verringerung von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und eine Strahlentherapie können die Freisetzung von 5-HT im Dünndarm bewirken und dadurch über die Aktivierung vagaler Afferenzen über 5-HT₃-Rezeptoren einen Brechreflex auslösen. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung vagaler Afferenzen kann auch eine Freisetzung von 5-HT in der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels verursachen und dadurch über einen zentralen Mechanismus Erbrechen fördern. Damit beruht die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung einer durch zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vermutlich auf

dem Antagonismus an 5-HT₃-Rezeptoren auf Neuronen sowohl des peripheren als auch des zentralen Nervensystems. Der Wirkmechanismus bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt, es könnte jedoch gemeinsame Signalwege mit zytotoxisch induzierter Übelkeit und Erbrechen geben.

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Prolaktinkonzentrationen im Plasma.

Die Rolle von Ondansetron bei Opiat-induziertem Erbrechen wurde noch nicht untersucht.

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 Mittelwertdifferenz (Obergrenze des 90 %-KI) des QTcF-Intervalls gegenüber Placebo nach Basislinienkorrektur 19,6 (21,5) msec. Bei der niedrigeren getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale Mittelwertdifferenz (Obergrenze des 90 %-KI) des QTcF-Intervalls gegenüber Placebo nach Basislinienkorrektur 5,8 (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 (CINV):

Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Kontrolle von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit wurde in einer doppelblinden, randomisierten klinischen Studie mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren untersucht (S3AB3006). Die Patienten erhielten an den Behandlungstagen entweder 5 mg/m² Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8 bis 12 Stunden oder 0,45 mg/kg KG Ondansetron intravenös und eine orale Placebo-Gabe nach 8 bis 12 Stunden. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei Tage lang 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich. Die komplette Kontrolle über das Erbrechen betrug am Chemotherapie-tag mit den heftigsten Symptomen 49 % (5 mg/m² i.v. + 4 mg Ondansetron oral) und 41 % (0,45 mg/kg i.v. + Placebo oral). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich für drei Tage. 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/m² Ondansetron zusam-

men mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral erhielten.

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

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich für 2 Tage. 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 (S3A40320) untersucht. 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.

Eine andere offene, nicht vergleichende, einarmige Studie (S3A239) untersuchte 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 (Gesamtanzahl der Kinder n = 28). Eine komplette Kontrolle über das Erbrechen wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

PONV

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten durchgeführt (postkonzeptionell: Alter > 44 Wochen, Gewicht > 3 kg). Für die eingeschlossenen Patienten mit einem ASA-Status < 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 Placebo-Gruppe 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ondansetron wird nach oraler Gabe passiv und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus. Etwa 1,5 Stunden nach Anwendung einer 8-mg-Dosis werden maximale Plasmakonzentrationen von etwa 30 ng/ml erreicht. Bei Dosierungen über 8 mg ist der Anstieg der systemischen Ondansetron-Exposition überproportional; dies kann eine Minderung des First-pass-Metabolismus bei höherer oraler Dosierung widerspiegeln. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei gesunden männlichen Patienten nach einer oralen Gabe einer einzelnen 8 mg Tablette liegt bei näherungsweise 55 % bis 60 %.

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ist bei Gegenwart von Nahrung geringfügig gesteigert, bleibt jedoch unbeeinflusst durch Antacida. Studien mit gesunden, älteren Probanden zeigten eine geringfügige altersbezogene Steigerung der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) und Verlängerung der Halbwertszeit (5 Stunden) von Ondansetron. Geschlechtsabhängige Unterschiede zeigten sich bezüglich der Disposition von Ondansetron, wobei Frauen nach oraler Anwendung eine schnellere und ausgeprägtere Resorption und eine geringere systemische Clearance sowie ein geringeres Verteilungsvolumen (gewichtsjustiert) aufweisen.

Verteilung

Die Disposition von Ondansetron ist nach oraler, intramuskulärer (i.m.) und intravenöser (i.v.) Anwendung mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 3 Stunden und einem Steady-state-Verteilungsvolumen von etwa 140 l vergleichbar. Nach i.m.- und i.v.-Anwendung von Ondansetron wird eine äquivalente systemische Exposition erzielt.

Eine intravenöse Infusion mit 4 mg Ondansetron über den Zeitraum von 5 Minuten hat maximale Plasmakonzentrationen von etwa 65 ng/ml zur Folge. Nach intramuskulärer Injektion von Ondansetron werden innerhalb

von 10 Minuten maximale Plasmakonzentrationen von etwa 25 ng/ml erzielt.

Nach rektaler Anwendung ist Ondansetron nach ca. 15 bis 60 Minuten im Plasma nachweisbar. Die Konzentration steigt grundsätzlich linear an und Plasmaspitzenkonzentrationen von 20–30 ng/ml werden nach etwa 6 Stunden nach der Anwendung erreicht. Die Plasmakonzentrationen sinken danach wieder ab, aber aufgrund der andauernden Resorption langsamer als bei oraler Anwendung. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ondansetron aus Zäpfchen liegt bei etwa 60 % und ist nicht geschlechtsabhängig. Die Eliminationshalbwertszeit nach Anwendung der Zäpfchen wird durch die Ondansetron-Resorption und nicht durch die systemische Clearance bestimmt und beträgt etwa 6 Stunden. Bei Frauen zeigt sich im Vergleich zu Männern eine geringe, klinisch insignifikante, Steigerung der Halbwertszeit.

Biotransformation

Ondansetron zeigt keine hohe Proteinbindung (70–76 %). Ondansetron wird hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung über multiple enzymatische Wege aus dem systemischen Kreislauf entfernt.

Elimination

Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (der Debrisoquin-Polymorphismus) hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben nach wiederholter Anwendung unverändert.

Andere 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 Verteil-

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

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	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 emetogenen Episoden, Notversorgung oder Studienabbruch

ungsvolumen 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 Anwendung von Ondansetron durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Anwendung 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 war 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 Kindern 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–60 ml/min) sind nach i.v.-Anwendung von Ondansetron sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen vermindert, was einen leichten, jedoch klinisch unbedeutenden Anstieg der Eliminationshalbwertszeit zur Folge hat (5,4 h). Eine Studie an Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion und Dialysepflicht (Untersuchungen zwischen den Dialysesitzungen) ergab eine im Wesentlichen unveränderte Ondansetron-Pharmakokinetik nach i.v.-Anwendung.

Ältere Patienten

Frühe Phase-I-Studien bei gesunden älteren Freiwilligen zeigten einen altersbedingten Abfall der Clearance und einen Anstieg der Halbwertszeit von Ondansetron. Jedoch führte eine breite interindividuelle Variabilität zu einer beträchtlichen Überlappung in den pharmakokinetischen Parametern zwischen jüngeren (< 65 Jahre) und älteren Probanden (≥ 65 Jahre), und es wurden auch insgesamt keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen jüngeren und älteren Krebspatienten in den klinischen Studien zur Chemotherapie-induzierten Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen zur Unterstützung anderer Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten beobachtet.

Basierend auf neueren Modellen bezüglich Ondansetron-Konzentrationen im Plasma und Expositions-Reaktions-Beziehun-

gen wird eine größere Wirkung auf den QTcF-Wert bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen vorhergesagt. Für die intravenöse Gabe werden spezielle Dosis-Informationen für Patienten über 65 Jahre und für Patienten über 75 Jahre gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Anwendung an Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich vermindert und die Eliminationshalbwertszeiten sind verlängert (15–32 h). Aufgrund des verminderten präsystemischen Stoffwechsels liegt die orale Bioverfügbarkeit in der Nähe von 100 %. Die Pharmakokinetik von Ondansetron nach Verabreichung als Zäpfchen wurde bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

In der Rattenmilch kam es zu einer Kumulation der Metaboliten von Ondansetron, wobei der Milch-Plasma-Quotient 5,2 : 1 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
Citronensäure
Natriumcitrat (Ph. Eur.)
Wasser für Injektionszwecke
Schutzgas Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nur mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Ampulle: 5 Jahre

Geöffnete Ampulle und Verdünnung: Unter mikrobiologischen Gesichtspunkten sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn das gebrauchsfertige Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungsdauern 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 Öffnung/Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

Verdünnungen von Ondansetron-Carinopharm, in kompatiblen Lösungen zur intravenösen Infusion, sind unter normaler Raumbelichtung oder dem Tageslicht, für

mindestens 24 Stunden stabil. Daher ist während der Durchführung der Infusion kein Schutz vor Licht notwendig.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ondansetron-Carinopharm 4 mg/2 ml Injektionslösung wird in farblosen Typ I Glasampullen bereitgestellt.

Ondansetron-Carinopharm ist in Packungen mit 5 oder 10 Ampullen erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ondansetron-Carinopharm sollte nicht autoklaviert werden.

Ondansetron-Carinopharm sollte nur mit den folgenden Infusionslösungen gemischt werden:

- Natriumchlorid zur intravenösen Infusion 0,9 % (Gewicht/Volumen)
- Glucose zur intravenösen Infusion 5 % (Gewicht/Volumen)
- Mannitol zur intravenösen Infusion 10 % (Gewicht/Volumen)
- Ringer-Lösung zur intravenösen Infusion
- Kaliumchlorid 0,3 % (Gewicht/Volumen) und Natriumchlorid 0,9 % (Gewicht/Volumen) zur intravenösen Infusion
- Kaliumchlorid 0,3 % (Gewicht/Volumen) und Glucose 5 % (Gewicht/Volumen) zur intravenösen Infusion.

Gemäß der guten pharmazeutischen Praxis sollten Verdünnungen mit Ondansetron-Carinopharm in intravenösen Flüssigkeiten, zum Zeitpunkt der Infusion hergestellt werden, oder vor der Anwendung nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C gelagert werden.

Kompatibilitätsstudien wurden mit Polyethylen-Infusionsbeuteln und Polyvinylchlorid-Verbreichungssets durchgeführt.

Verdünnungen von Ondansetron-Carinopharm in 5,0 % Glucose 0,9 % Natriumchlorid, Kaliumchlorid 0,3 % in 0,9 % Natriumchlorid, Kaliumchlorid 0,3 % in 5,0 % Glucose, Mannitol 10 %, oder Ringer-Lösung sind für 168 Stunden bei Lagerungsbedingungen ≤ 25 °C und Temperaturen von 2 °C–8 °C, stabil.

Es wird davon ausgegangen, dass durch die Verwendung von Typ 1 Glasflaschen ebenfalls eine ausreichende Stabilität gewährt wird.

Verdünnungen von Ondansetron-Carinopharm in Natriumchlorid 0,9 % (Gewicht/Volumen) oder in Glucose 5 % (Gewicht/Volumen) haben ihre Stabilität in Polypropylen-Spritzen für 72 Stunden, bei Lagerungsbedingungen unter ≤ 25 °C und Temperaturen von 2 °C–8 °C, gezeigt.

Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln: Ondansetron-Carinopharm kann als

intravenöse Infusion mit 1 mg/Stunde angewendet werden, z. B. aus einem Infusionsbeutel oder über eine Spritzenpumpe. Die nachfolgend aufgeführten Arzneimittel dürfen nur über ein Y-Stück gemeinsam mit einer Ondansetron-Lösung einer Konzentration von 16–160 Mikrogramm/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) angewendet werden. Es ist nicht erlaubt, folgende Co-Medikationen vor der Anwendung mit der Ondansetron-Lösung zu vermischen.

Cisplatin: Konzentrationen von bis zu 0,48 mg/ml (z. B. 240 mg in 500 ml) bei einer Infusionsdauer von 1–8 Stunden.

Carboplatin: Konzentrationen im Bereich von 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (z. B. 90 mg in 500 ml bis 990 mg in 100 ml), mit einer Infusionsdauer von 10 Minuten bis 1 Stunde anwenden.

Etoposid: Konzentrationen im Bereich von 0,14 mg/ml bis 0,25 mg/ml (z. B. 72 mg in 500 ml bis 250 mg in 1 Liter), mit einer Infusionsdauer von 30 Minuten bis zu 1 Stunde anwenden.

Ceftazidim: Dosen im Bereich von 250–2000 mg nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke entsprechend der Empfehlung des Herstellers (z. B. 2,5 ml für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim) bei Anwendung als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten.

Cyclophosphamid: Dosen im Bereich von 100 mg bis 1 g nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke, 5 ml je 100 mg Cyclophosphamid, entsprechend der Empfehlung des Herstellers und bei Anwendung als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten.

Doxorubicin: Dosen im Bereich von 10 mg bis 100 mg nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke, 5 ml je 10 mg Doxorubicin, entsprechend der Empfehlung des Herstellers und bei Anwendung als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten.

Dexamethason: Dexamethason-Natriumphosphat, 20 mg, kann als langsame intravenöse Injektion über 2–5 Minuten über ein Y-Stück gemeinsam mit einer Infusion mit 8 oder 16 mg Ondansetron verdünnt in 50–100 ml einer kompatiblen Infusionslösung und über etwa 15 Minuten infundiert gegeben werden. Es wurde die Kompatibilität zwischen Dexamethason-Natriumphosphat und Ondansetron nachgewiesen, was die Anwendung dieser Wirkstoffe über das gleiche Infusionsbesteck bei Konzentrationen unterstützt, die 32 Mikrogramm – 2,5 mg/ml für Dexamethason-Natriumphosphat und 8 Mikrogramm – 1 mg/ml für Ondansetron entsprechen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Carinopharm GmbH
Unter den Tannen 6
31036 Eime
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

94222.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. März 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10. Februar 2022

10. STAND DER INFORMATION

07.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin