

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**Ondansetron-ratiopharm® 4 mg
Injektionslösung****Ondansetron-ratiopharm® 8 mg
Injektionslösung****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Ondansetron als Ondansetronhydrochlorid 2 H₂O.**Ondansetron-ratiopharm® 4 mg
Injektionslösung**Jede Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält 5 mg Ondansetronhydrochlorid 2 H₂O, entsprechend 4 mg Ondansetron.**Ondansetron-ratiopharm® 8 mg
Injektionslösung**Jede Ampulle zu 4 ml Injektionslösung enthält 10 mg Ondansetronhydrochlorid 2 H₂O, entsprechend 8 mg Ondansetron.**Ondansetron-ratiopharm® 4 mg
Injektionslösung**

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumcitrat 0,5 mg, Natriumchlorid 18 mg

**Ondansetron-ratiopharm® 8 mg
Injektionslösung**

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natriumcitrat 1 mg, Natriumchlorid 36 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Erwachsene**

Anwendungsgebiet von Ondansetron ist die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie hervorgerufen sind sowie die Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

Pädiatrische PopulationAnwendungsgebiet von Ondansetron ist die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern ≥ 6 Monaten, die durch eine Chemotherapie hervorgerufen sind, sowie die Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat.**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Dosierung**Chemotherapie- und Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV und RINV)**Erwachsene**

Das emetogene Potenzial der Krebstherapie ist je nach Dosierung und Zusammensetzung der Chemo- und Strahlentherapie-Schemata unterschiedlich. Die Art der Anwendung und das Dosierungsschema soll-

ten vom Schweregrad des Erbrechens bestimmt werden.

Emetogene Chemo- und Strahlentherapie

Patienten unter emetogener Chemo- oder Strahlentherapie können Ondansetron oral oder intravenös erhalten.

Die meisten Patienten unter emetogener Chemo- oder Strahlentherapie sollten unmittelbar vor der Behandlung 8 mg Ondansetron als langsame intravenöse Injektion oder als intravenöse Kurzinfusion über 15 Minuten sowie anschließend alle 12 Stunden 8 mg oral erhalten.

Die empfohlene orale Dosierung beträgt: 8 mg 1–2 Stunden vor der Behandlung, gefolgt von 8 mg 12 Stunden später.

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

Die empfohlene orale Dosis für die orale Verabreichung beträgt 2-mal täglich 8 mg.

Hoch emetogene Chemotherapie, z. B. hoch dosiertes Cisplatin

Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie, z. B. hoch dosiertem Cisplatin, können Ondansetron intravenös erhalten.

Die folgenden Ondansetron-Dosisschemata haben sich in den ersten 24 Stunden nach einer Chemotherapie als gleich wirksam erwiesen:

- Einmalig 8 mg über eine langsame intravenöse Injektion unmittelbar vor der Chemotherapie.
- 8 mg über eine langsame intravenöse Injektion oder als intravenöse Kurzinfusion über 15 Minuten unmittelbar vor der Chemotherapie, gefolgt von 2 weiteren intravenösen Gaben von 8 mg in einem Abstand von 2–4 Stunden oder einer Dauerinfusion von 1 mg/Stunde über bis zu 24 Stunden.
- Einmalig 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. 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 Dosisschemas 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 (siehe Abschnitt 6.6).

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

Die empfohlene Dosis für die orale Verabreichung beträgt 2-mal täglich 8 mg.

Kinder und Jugendliche**Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (CINV) bei Kindern ab 6 Monaten und Jugendlichen**

Die Dosis kann auf Grundlage der Körperoberfläche oder auf Grundlage des Körpergewichts berechnet werden (siehe unten). In pädiatrischen klinischen Studien wurde Ondansetron in 25 bis 50 ml einer Kochsalzlösung oder anderen geeigneten Infusionsflüssigkeit verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert. Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron zur Injektion sollte in einer 5%igen Glucose- oder 0,9%igen Natriumchloridlösung oder einer anderen geeigneten Infusionsflüssigkeit (siehe Abschnitt 6.6) verdünnt und über mindestens 15 Minuten intravenös 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, Brechreiz 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 auf Seite 2).

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 Abschnitt 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 Tabelle 2 auf Seite 2).

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

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)**Erwachsene****Vorbeugung von PONV**

Ondansetron kann zur Vorbeugung von PONV oral oder als intravenöse Injektion verabreicht werden.

Tabelle 1: Dosierung nach Körperoberfläche bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

Körperoberfläche	Tag 1 ^{a, b}	Tage 2–6 ^b
< 0,6 m ²	Initialdosis: 5 mg/m ² i. v. Nach 12 Stunden: 2 mg Ondansetron Lösung	Alle 12 Stunden: 2 mg Ondansetron Lösung
≥ 0,6 m ²	Initialdosis: 5 mg/m ² i. v. Nach 12 Stunden: 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette	Alle 12 Stunden: 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i. v. oder 8 mg i. v. plus 8 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	8 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

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

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

Tabelle 2: Dosierung nach Körpergewicht bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

Körpergewicht	Tag 1 ^{a, b}	Tage 2–6 ^b
≤ 10 kg	Initialdosis: 0,15 mg/kg KG i. v. Nach 4 Stunden: Bei Bedarf bis zu 2 weitere i. v.-Dosen mit 0,15 mg/kg KG im 4-Stunden Intervall	Alle 12 Stunden: 2 mg Ondansetron Lösung
> 10 kg	Initialdosis: 0,15 mg/kg KG i. v. Nach 4 Stunden: Bei Bedarf bis zu 2 weitere i. v.-Dosen mit 0,15 mg/kg KG im 4-Stunden-Intervall	Alle 12 Stunden: 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette

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

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

Bei Narkoseeinleitung kann einmalig 4 mg Ondansetron als langsame intravenöse Injektion verabreicht werden.

Orale Verabreichung:

- 16 mg 1 Stunde vor der Narkose.
- Alternativ 8 mg 1 Stunde vor der Narkose, gefolgt von 2 weiteren 8-mg-Dosen im Abstand von jeweils 8 Stunden.

Behandlung bei bestehender PONV

Für die Behandlung bei bestehender PONV wird die einmalige langsame intravenöse Injektion von 4 mg empfohlen.

Kinder und Jugendliche

PONV bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat und Jugendlichen (< 18 Jahren)

Zur **Prophylaxe** von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen 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) vor, während oder nach der Einleitung der Anästhesie verabreicht werden.

Zur **Therapie** von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen 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 nur begrenzte Daten über die Anwendung von Ondansetron zur Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen verfügbar.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

CINV und RINV

Ondansetron wird von Patienten im Alter von über 65 Jahren gut vertragen. Es ist keine Änderung von Dosierung, Verabreichungsfrequenz oder Verabreichungsart erforderlich.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zum Einsatz von Ondansetron bei der Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei älteren Patienten vor. Allerdings wird Ondansetron von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Änderung der Tagesdosis, der Verabreichungsfrequenz oder der Verabreichungsart erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Clearance von Ondansetron ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion deutlich vermindert und die Serumhalbwertszeit ist deutlich verlängert. Bei diesen Patienten sollte eine Gesamttagesdosis von 8 mg nicht überschritten werden.

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 Verabreichung die gleiche Medikamentenexposition erzielt wie in der Allgemeinbevölkerung. Es ist keine Änderung der Tagesdosis oder Verabreichungsfrequenz erforderlich.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere selektive 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Granisetron, Dolasetron) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die auch überempfindlich auf andere selektive 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten 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 an Patienten, bei denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls vorliegt oder eine solche auftreten könnte, 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 verabreicht werden.

Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Verabreichung von Ondansetron korrigiert werden.

Nach der Markteinführung wurde von Patienten mit Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Geisteszustand, autonomer Instabilität und neuromuskulären Anomalien) berichtet, das 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.

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 und Verabreichung von 3 Dosen in 4-Stunden-Intervallen fällt die Gesamttagesdosis höher ausfallen als wenn eine Einzeldosis von 5 mg/m² gefolgt von einer oralen Dosis gegeben wird. Die Vergleichbarkeit dieser beiden unterschiedlichen Dosierungsregimes wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Ein Vergleich verschiedener Studien weist auf eine ähnliche Wirksamkeit für beide Regimes hin (siehe Abschnitt 5.1).

Ondansetron ist nicht für die Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern nach intraabdominellen operativen Eingriff angezeigt.

Ondansetron-ratiopharm® 4 mg Injektionslösung und **Ondansetron-ratiopharm 8 mg Injektionslösung** enthalten weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) je Ampulle, d.h. sie sind praktisch „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Nachweise vor, dass Ondansetron den Stoffwechsel anderer, häufig gleichzeitig verabreichter Arzneimittel entweder induziert oder hemmt. Spezielle Studien zeigten, dass Ondansetron nicht mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Tramadol, Alfentanil, Morphin, Lidocain, Propofol und Thiopental in Wechselwirkung tritt.

Ondansetron wird durch mehrere hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Durch die Vielzahl der metabolischen Enzyme, 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 und sollte geringe oder keine signifikanten Veränderungen der totalen Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs zur Folge haben.

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. Anthrazyklinen wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzumab), Antibiotika (wie Erythromycin oder Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablockern (wie Atenolol oder Timolol) kann das Risiko von Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Apomorphin:

Bei Verabreichung 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

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht nachgewiesen. Die Auswertung experimenteller Studien an Tieren ergibt keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen im Hinblick auf die Entwicklung von Embryo oder Fetus, den Verlauf der Schwangerschaft oder die peri- und postnatale Entwicklung. Da jedoch aus Tierstudien nicht immer auf die Wirkungen beim Menschen geschlossen werden kann, wird die Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

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

In psychomotorischen Tests bewirkt Ondansetron keine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und keine Sedierung. Aufgrund der Pharmakologie von Ondansetron sind keine nachteiligen Auswirkungen auf solche Aktivitäten zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

sehr häufig	≥ 1/10
häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
sehr selten	< 1/10.000

nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
----------------------	--

Die nachstehenden Häufigkeiten sind für die standardmäßig empfohlenen Dosierungen von Ondansetron geschätzt worden. Die bei Kindern und Jugendlichen auftretenden unerwünschten Ereignisse waren mit jenen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, manchmal mit schwerer Ausprägung einschließlich Anaphylaxie. Eine Anaphylaxie kann tödlich verlaufen.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten mit Empfindlichkeit gegenüber anderen selektiven 5-HT₃-Antagonisten beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen wie extrapyramidale Reaktionen, z. B. okulogyrische Krisen/dystone Reaktionen und Dyskinesie¹
Selten: Schwindel bei rascher intravenöser Verabreichung

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen), vor allem während der intravenösen Verabreichung
Sehr selten: Vorübergehende Blindheit vor allem nach der intravenösen Verabreichung²

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Brustschmerzen mit oder ohne ST-Strecken-Senkung, Herzrhythmusstörungen, Bradykardie.
Selten: Verlängerung des QTc-Intervalls (einschließlich Torsade de pointes)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl, Hitzewallungen
Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation. Patienten mit Symptomen eines subakuten Darmverschlusses sollten überwacht werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatischer Anstieg der Leberenzyme³

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

¹ Beobachtet ohne definitiven Nachweis bleibender klinischer Folgen.

² Bei der Mehrzahl der gemeldeten Fälle bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten wieder zurück. Die meisten

Patienten hatten Chemotherapeutika, einschließlich Cisplatin, erhalten. Einige Fälle vorübergehender Blindheit waren kortikalen Ursprungs.

- ³ Diese Ereignisse wurden üblicherweise bei Patienten beobachtet, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten.

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. 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

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit einer Überdosierung von Ondansetron vor. In der Mehrzahl der Fälle traten ähnliche Symptome auf wie bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Die genannten Symptome umfassten Sehstörungen, schwere Obstipation, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block 2. Grades. Ondansetron führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls. Bei 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-(5-HT₃)-Antagonisten
ATC-Code: A04AA01

Ondansetron ist ein wirkstarker, hochselektiver 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist. Der genaue 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 4. Ventrikels verursachen und dadurch über einen zentralen Mechanismus Erbrechen fördern. Damit beruht die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung von durch eine zytotoxische Chemotherapie oder eine 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.

In einer pharmakopsychologischen Studie an gesunden Probanden hatte Ondansetron keine sedierende Wirkung.

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Prolaktin-Plasmaspiegel.

Die Bedeutung von Ondansetron beim Opiat-induzierten Erbrechen wurde noch nicht ermittelt.

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.

Klinische Studien

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. Die komplette Kontrolle über das Erbrechen betrug am Therapietag mit den heftigsten Symptomen 49 % (5 mg/m² i.v. + 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41 % (0,45 mg/kg i.v. + 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 Ne-

benwirkungen 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 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 (PONV):

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 Studie mit 1.469 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

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

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

Nach oraler Verabreichung wird Ondansetron passiv und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus (Bioverfügbarkeit etwa 60 %). Etwa 1,5 Stunden nach Verabreichung einer 8-mg-Dosis werden maximale Plasmakonzentrationen von etwa 30 ng/ml erreicht. Dosen jenseits von 8 mg haben einen mehr als dosisproportionalen Anstieg der systemischen Ondansetron-Exposition zur Folge; dies könnte eine gewisse Verringerung des First-pass-Metabolismus unter höheren oralen Dosen widerspiegeln. Die Bioverfügbarkeit wird nach oraler Verabreichung durch Gegenwart von Nahrung leicht angehoben, bleibt jedoch durch Antazida unbeeinflusst. Studien an gesunden älteren Probanden ergaben einen leichten, jedoch klinisch unbedeutenden altersabhängigen Anstieg sowohl der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) als auch der Halbwertszeit (5 Stunden) von Ondansetron. Geschlechtsabhängige Unterschiede zeigten sich bezüglich der Disposition von Ondansetron, wobei Frauen nach oraler Verabreichung eine schnellere und ausgeprägtere Resorption und eine geringere systemische Clearance sowie ein geringeres Verteilungsvolumen (gewichtsadjustiert) aufweisen.

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

Ondansetron weist keine ausgeprägte Proteinbindung auf (70–76 %). Eine direkte Korrelation zwischen Plasmakonzentration und antiemetischer Wirkung wurde nicht nachgewiesen. Ondansetron wird überwiegend durch eine Verstoffwechselung in der Leber über mehrere enzymatische Wege aus dem systemischen Kreislauf entfernt. 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 Verabreichung 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 Körpergewichtsnormierte 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 körpereigenschaftsbezogenen Dosierung berücksichtigt altersabhängige Veränderungen und bewirkt eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten.

Die pharmakokinetische Analyse wurde bei einer Population von 428 Patienten (Krebs-

patienten, 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 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 Patientenanzahl, 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.-Verabreichung 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.-Verabreichung.

Studien an gesunden älteren Probanden zeigten einen leichten altersabhängigen Anstieg sowohl der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) als auch der Halbwertszeit (5 h). Nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung 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 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

In akuten Toxizitätsstudien wurde die Verträglichkeit fast letaler Dosen bei Ratten (oral bis zu 100 mg Ondansetron/kg KG, i. v. bis zu 15 mg Ondansetron/kg KG) und bei Mäusen (oral bis zu 10 mg Ondansetron/kg KG, i. v. bis zu 1 mg Ondansetron/kg KG) untersucht. Bei den hohen Dosierungen zeigten sich zentralnervöse Störungen in Form von Verhaltensänderungen. Diese waren der dosislimitierende Faktor.

Chronische Toxizität

Orale Verabreichung
Es wurden Untersuchungen an Ratten (bis zu 18 Monaten) und Hunden (bis zu 12 Monaten) durchgeführt.

Verhaltensänderungen traten bei beiden Spezies nur in den Bereichen hoher Dosierungen auf.

Bei Ratten wurden vorübergehende Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase beobachtet; es wurden jedoch keinerlei Anzeichen einer Hepatotoxizität festgestellt.

Eine beobachtete Bindung an Melanin- und einige Elastin-haltige Gewebe war ohne toxikologische Bedeutung.

Intravenöse Verabreichung

Es wurden Prüfungen an Ratten und Hunden vorgenommen. Wie nach oraler Gabe wurden vorübergehende Verhaltensänderungen beobachtet. Erst bei hohen, weit aus über den beim Menschen liegenden Dosierungen (Ratte: 12 mg Ondansetron/kg KG und Hund 6,75 mg Ondansetron/kg KG) trat ein Tremor auf.

Bei Ratten zeigte sich ebenfalls ein vorübergehender geringer Anstieg von Alanin-Aminotransferase. Bei Hunden wurden dosisabhängige Reizungen an der Injektionsstelle beobachtet; diese traten jedoch nur bei einer hohen Konzentration von 6,75 mg Ondansetron/ml auf. Bei Konzentrationen, die der klinischen Praxis entsprechen, zeigten die Hunde keine Reizungen.

Reproduktionstoxizität

Orale und intravenöse Reproduktionsstudien wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Die Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Ondansetron. Die Plazentagängigkeit wurde für Ratten und Kaninchen nachgewiesen.

Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität und die postnatale Entwicklung bei Ratten wurden nicht festgestellt. Ondansetron und seine Metabolite wurden bei Ratten in der Milch in einem Milch/Plasma-Verhältnis von 5,2 angereichert.

Mutagenität

Ondansetron wurde einer ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; mutagene Eigenschaften wurden hierbei nicht festgestellt.

Kanzerogenität

Studien, die während der gesamten Lebenszeit von Ratten (Maximaldosis 10 mg Ondansetron/kg KG) und Mäusen (Maximaldosis 30 mg Ondansetron/kg KG) durchgeführt wurden, ergaben keine Hinweise auf eine erhöhte Tumorzinzidenz.

Weitere Untersuchungen

Ondansetron blockierte in mikromolaren Konzentrationen klonierte HERG-Kaliumkanäle des menschlichen Herzens. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumcitrat 2 H₂O
Citronensäure-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ondansetron-ratiopharm® 4 mg Injektionslösung

Faltschachtel mit Glasampullen Typ I in PVC/Aluminium-Blistern

Packung mit 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung

Packung mit 10 × 5 Ampullen zu 2 ml Injektionslösung (Klinikpackung)

Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Injektionslösung

Faltschachtel mit Glasampullen Typ I in PVC/Aluminium-Blistern

Packung mit 5 Ampullen zu 4 ml Injektionslösung

Packung mit 10 × 5 Ampullen zu 4 ml Injektionslösung (Klinikpackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige <Hinweise zur Handhabung>

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung ist zu verworfen.

Die Lösung sollte vor dem Gebrauch visuell überprüft werden. Es sollte nur klare, praktisch partikelfreie Lösung eingesetzt werden.

Anmerkung: Ondansetron-Injektionslösung sollte nicht autoklaviert werden.

Kompatibilität mit Infusionslösungen

Ondansetron 4 mg/2 ml Injektionslösung und Ondansetron 8 mg/4 ml Injektionslösung sollten nur empfohlenen Infusionslösungen zugegeben werden:

Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) Infusionslösung

Glukose 50 mg/ml (5%) Infusionslösung

Mannitol 100 mg/ml (10%) Infusionslösung

Ringer-Infusionslösung

Kaliumchlorid 3 mg/ml (0,3%) und Natriumchlorid 9 mg/ml (9%) Infusionslösung

Kaliumchlorid 3 mg/ml (0,3%) und Glukose 50 mg/ml (5%) Infusionslösung.

Kompatibilitätsstudien zeigten, dass diese Mischungen bei Lagerung unter Raumtemperatur und fluoreszierendem Licht oder bei 2–8 °C über bis zu 7 Tage stabil sind.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort eingesetzt werden. Bei nicht sofortigem Einsatz liegen die Lagerungszeiten und Lagerungsbedingungen bis zum endgültigen Einsatz in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten, es sein denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort eingesetzt werden. Bei nicht sofortigem Einsatz liegen die Lagerungszeiten und Lagerungsbedingungen bis zum endgültigen Einsatz in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten, es sein denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort eingesetzt werden. Bei nicht sofortigem Einsatz liegen die Lagerungszeiten und Lagerungsbedingungen bis zum endgültigen Einsatz in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten, es sein denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln Dexamethason-21-Dihydrogenphosphat-Dinatrium:

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 (siehe „Kompatibilität mit Infusionslösungen“) und über etwa 15 Minuten infundiert] gegeben werden.

Ondansetron kann als intravenöse Infusion mit 1 mg/Stunde verabreicht werden. Die nachfolgend aufgeführten Arzneimittel dürfen nur über ein Y-Stück gemeinsam mit einer Ondansetron-Lösung einer Konzentration von 16–160 µg/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) verabreicht werden.

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 nicht oberhalb von 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (z. B. 90 mg in 500 ml bis 990 mg in 100 ml) bei einer Infusionsdauer von 10 Minuten bis 1 Stunde.

5-Fluorouracil:

Konzentrationen von bis zu 0,8 mg/ml (z. B. 2,4 g in 3 Litern oder 400 mg in 500 ml) bei einer Infusionsgeschwindigkeit von mindestens 20 ml/h (500 ml/24 Stunden). Höhere 5-Fluorouracil-Konzentrationen können eine Ausfällung von Ondansetron zur Folge haben. Die 5-Fluorouracil-Infusion kann bis zu 0,045 % (g/v) Magnesiumchlorid sowie weitere Hilfsstoffe mit nachgewiesener Kompatibilität enthalten.

Etoposid:

Konzentrationen nicht oberhalb von 0,144 mg/ml bis 0,250 mg/ml (z. B. 72 mg in 500 ml bis 250 mg in 1 Liter) bei einer Infusionsdauer von 30 Minuten bis zu 1 Stunde.

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 Verabreichung 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 Verabreichung 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 Verabreichung als intravenöse Bolusinjektion über etwa 5 Minuten.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ondansetron-ratiopharm® 4 mg Injektionslösung
53434.00.01

Ondansetron-ratiopharm® 8 mg
Injektionslösung
53434.01.01

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Mai 2003

Datum der Verlängerung der Zulassung:
4. November 2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt