

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml Injektionslösung enthält:

Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat entsprechend 2 mg Ondansetron.

Eine Ampulle mit 2 ml enthält 4 mg Ondansetron.

Eine Ampulle mit 4 ml enthält 8 mg Ondansetron.

1 ml Injektionslösung enthält 3,34 mg Natrium in Form von Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O und Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung.

Klare und farblose Lösung.

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

Ondansetron ist indiziert zur Prophylaxe und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie verursacht werden.

Ondansetron ist ebenfalls indiziert für die Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

**Kinder und Jugendliche:**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Zur intravenösen Injektion oder nach Verdünnung zur intravenösen Infusion.

Für Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Durch Chemotherapie und Strahlentherapie verursachte Übelkeit und Erbrechen (CINV und RINV)

**Erwachsene**

Das emetogene Potential einer Krebsbehandlung variiert je nach eingesetzter Dosis und Kombination von Chemotherapie- und Strahlentherapieregimen. Die Festlegung der Dosis sollte durch den Schweregrad der emetogenen Symptomatik bestimmt werden.

Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie

Erhalten Patienten eine emetogene Chemotherapie oder Strahlentherapie, kann Ondansetron entweder intravenös oder oral angewendet werden.

Die empfohlene intravenöse Dosis von Ondansetron beträgt 8 mg, das als langsame intravenöse Injektion über mindes-

tens 30 Sekunden unmittelbar vor der Behandlung verabreicht wird.

Eine orale oder rektale Behandlung wird empfohlen, um verzögert auftretendem oder länger anhaltendem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden vorzubeugen.

Für die orale oder rektale Anwendung sind die Fachinformationen der Ondansetron-Tabletten bzw. Ondansetron-Zäpfchen zu berücksichtigen.

Hoch emetogene Chemotherapie z. B. hochdosiertes Cisplatin

Ondansetron kann als intravenöse Injektion einer Einzeldosis von 8 mg unmittelbar vor der Chemotherapie verabreicht werden.

Höhere Dosen als 8 mg bis zu 16 mg Ondansetron dürfen nur als intravenöse Infusion, verdünnt in 50 bis 100 ml einer Natriumchloridlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung über mindestens 15 Minuten verabreicht werden. Aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Im Rahmen der hoch emetogenen Chemotherapie kann eine Dosis von 8 mg als langsame intravenöse Injektion über mindestens 30 Sekunden verabreicht werden, gefolgt von zwei weiteren intravenösen Dosen von 8 mg im Abstand von vier Stunden, oder eine durchgehende Infusion von 1 mg/Stunde über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden.

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei einer hochemetogenen Chemotherapie kann durch die zusätzliche Gabe einer intravenösen Einzeldosis von 20 mg Dexamethason-Natriumphosphat vor der Chemotherapie erhöht werden.

Eine orale oder rektale Behandlung wird empfohlen, um verzögert auftretendem oder länger anhaltendem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden vorzubeugen.

Für die orale oder rektale Anwendung sind die Fachinformationen der Ondansetron-Tabletten bzw. Ondansetron-Zäpfchen zu berücksichtigen.

**Kinder und Jugendliche**

CINV bei Kindern über 6 Monate und Jugendlichen

Die Dosierung bei Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie (CINV) kann bezogen auf die Körperoberfläche oder das Körpergewicht berechnet werden (siehe unten). In klinischen Studien mit Kindern wurde Ondansetron als intravenöse Infusion verabreicht. Das Arzneimittel wurde in 25 bis 50 ml Kochsalz- oder einer anderen geeigneten Infusionslösung verdünnt (siehe auch: „Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.“ in der Gebrauchsinformation) und über mindestens 15 Minuten infundiert.

Eine gewichtsbezogene Dosierung ergibt höhere tägliche Gesamtdosen als die oberflächenbezogene Dosierung (siehe Abschnitt 4.4).

Ondansetron soll mit 5%iger Glucose-Lösung oder 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung oder anderen vergleichbaren Infusionslösungen verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und intravenös über mindestens 15 Minuten infundiert werden.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Prävention von verzögerter oder prolongierter Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vor.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien bei Kindern für die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen, die verzögert auftreten oder länger anhalten, induziert durch Strahlentherapie, vor.

**Körperoberflächenbezogene Dosierung**

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie als eine intravenöse Einzeldosis von 5 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden. Eine intravenöse Dosis von 8 mg darf nicht überschritten werden. Eine orale Behandlung kann 12 Stunden später beginnen und über maximal 5 Tage fortgeführt werden (siehe Tabelle 1).

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

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

Körperoberfläche	Tag 1 <sup>a, b</sup>	Tag 2–6 <sup>b</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i. v. plus 2 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	2 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i. v. plus 4 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	4 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden

<sup>a</sup> Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

<sup>b</sup> Die Gesamt-Tagesdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 2: Körpergewichtsbezogene Dosierung bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monate und Jugendliche

Körpergewicht	Tag 1 <sup>a, b</sup>	Tag 2–6 <sup>b</sup>
≤ 10 kg	bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Stunden	2 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden
> 10 kg	bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Stunden	4 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden

<sup>a</sup> Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

<sup>b</sup> Die Gesamt-Tagesdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

**Körpergewichtsbezogene Dosierung**

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

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

Eine orale Behandlung kann 12 Stunden später beginnen und bis zu 5 Tage fortgesetzt werden (siehe Tabelle 2).

**Ältere Patienten**

Bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren kann das Dosierungsschema für Erwachsene angewendet werden. Alle Dosierungen von intravenös verabreichtem Ondansetron sollten mit 50 bis 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und über 15 Minuten infundiert werden.

Bei Patienten im Alter von 75 Jahren und darüber sollte die initiale intravenöse Dosis Ondansetron 8 mg nicht überschreiten. Alle Dosierungen von intravenös verabreichtem Ondansetron sollten mit 50 bis 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und über 15 Minuten infundiert werden. Nach der Anfangsdosis von 8 mg können zwei weitere intravenöse Dosierungen von 8 mg verabreicht werden, die über 15 Minuten infundiert werden und im Abstand von mindestens vier Stunden erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Es ist keine Änderung der täglichen Dosis, der Dosierungshäufigkeit oder der Art der Anwendung erforderlich.

**Eingeschränkte Leberfunktion**

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron signifikant vermindert und die Serumhalbwertszeit signifikant verlängert. Bei diesen Patienten sollte eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg nicht überschritten werden.

**Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Metabolismus:**

Bei Patienten, die als langsame Spartein- und Debrisoquin-Metabolisierer klassifiziert werden, ist die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron nicht verändert. Die bei diesen Patienten nach wiederholter Gabe erreichten Substanzspiegel werden sich daher nicht von denjenigen unterscheiden, die bei der „allgemeinen“ Bevölkerung erreicht werden. Eine Änderung der täglichen Dosis oder der Dosierungshäufigkeit ist nicht erforderlich.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

**Prophylaxe von PONV****Erwachsene**

Zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist die empfohlene Dosis Ondansetron die Injektion einer Einzeldosis

von 4 mg, die als langsame intravenöse Injektion bei Narkoseeinleitung verabreicht wird.

**Behandlung bei bestehender PONV**

Zur Behandlung bei bestehender PONV wird eine Einzeldosis von 4 mg Ondansetron als langsame intravenöse Injektion empfohlen.

**Kinder und Jugendliche**

PONV bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen

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

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

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ondansetron für die Behandlung von postoperativem Erbrechen bei Kindern unter 2 Jahren vor.

**Ältere Patienten**

Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Anwendung von Ondansetron in der Prophylaxe und Behandlung von PONV bei älteren Patienten vor. Allerdings wird Ondansetron von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

**Spezielle Patientengruppen****Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Es ist keine Änderung der täglichen Dosis, der Dosierungshäufigkeit oder der Art der Anwendung erforderlich.

**Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron signifikant vermindert und die Serumhalbwertszeit signifikant verlängert. Bei diesen Patienten sollte eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg nicht überschritten werden.

**Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Metabolismus**

Bei Patienten, die als langsame Spartein- und Debrisoquin-Metabolisierer klassifiziert werden, ist die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron nicht verändert. Die bei diesen Patienten nach wiederholter Gabe erreichten Substanzspiegel werden sich daher nicht von denjenigen unterscheiden, die bei der „allgemeinen“ Bevölkerung erreicht werden. Eine Änderung der täglichen Dosis oder der Dosierungshäufigkeit ist nicht erforderlich.

**4.3 Gegenanzeigen**

Begleitende Anwendung von Apomorphin (siehe: „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“)

Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile des Arzneimittels.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten berichtet, die Überempfindlichkeit gegen andere selektive 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten gezeigt haben.

Atemstörungen sollten symptomatisch behandelt werden und Ärzte sollten auf sie als Vorläufer von Überempfindlichkeitsreaktionen besonderes Augenmerk richten.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall (siehe Pharmakologische Eigenschaften). Darüber hinaus wurden in der Post-Marketing-Spontanberichtserfassung Fälle von Torsades de Pointes berichtet bei Patienten, die Ondansetron anwendeten. Die Anwendung von Ondansetron bei Patienten mit Long-QT-Syndrom sollte vermieden werden. Ondansetron sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die eine verlängerte QTc-Zeit aufweisen oder bei denen sich eine verlängerte QTc-Zeit entwickeln kann, einschließlich Patienten mit Elektrolytstörungen, mit kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmie oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytstörungen hervorrufen.

Zustände mit Hypokaliämie und Hypomagnesie sollten vor der Verabreichung behoben sein.

Post-Marketing-Berichte beschreiben Patienten mit Serotoninsyndrom (einschließlich verändertem geistigen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Störungen) nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln wie Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs). Ist die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch angezeigt, wird eine angemessene Beobachtung der Patienten empfohlen.

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

Bei Patienten mit adenotonsillärer Operation kann die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron okkulte Blutungen maskieren. Daher sollten solche Patienten nach der Anwendung von Ondansetron sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche  
Kinder und Jugendliche, die Ondansetron zusammen mit hepatotoxischen Chemotherapeutika erhalten, müssen im Hinblick auf Störungen der Leberfunktion engmaschig überwacht werden.

Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie (CINV)

Bei Berechnung der Dosierung bezogen auf mg/kg Körpergewicht und Gabe von 3 Dosen im Abstand von jeweils 4 Stunden ergibt sich eine höhere tägliche Gesamtdosis als nach einer einzigen Gabe von

5 mg/m<sup>2</sup>, gefolgt von einer oralen Gabe. Vergleichende Untersuchungen der Wirksamkeit dieser unterschiedlichen Dosismen wurden in klinischen Studien nicht durchgeführt. Vergleiche der Ergebnisse verschiedener Studien lassen auf ähnliche Wirksamkeit beider Regime schließen (Abschnitt 5.1).

Das Arzneimittel enthält 2,3 mmol (d.h. 53,5 mg) Natrium pro Dosiereinheit. Bei Patienten mit einer Natrium-kontrollierten Diät ist dies zu berücksichtigen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Hinweise dafür vor, dass Ondansetron die Metabolisierung von anderen, häufig gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln induziert oder hemmt. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass keine Wechselwirkungen auftreten, wenn Ondansetron zusammen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lignocain, Thiopental oder Propofol verabreicht wird.

Ondansetron wird durch mehrere hepatische Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Aufgrund der Vielzahl von metabolisierenden Enzymen, die Ondansetron verstoffwechseln können, wird eine Enzymhemmung oder verminderte Aktivität eines Enzyms (z.B. genetischer CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert und führt zu keinen signifikanten bzw. nur zu geringfügigen Änderungen hinsichtlich der Gesamt-Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs.

Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron zusammen mit QT-verlängernden Arzneimitteln kann zu einer zusätzlichen QT-Verlängerung führen. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z.B. Anthracycline

wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzimab), Antibiotika (wie Erythromycin oder Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablocker (wie Atenolol oder Timolol) kann das Risiko von Arrhythmien erhöhen (siehe auch: „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Post-Marketing-Berichte beschreiben Patienten mit Serotoninsyndrom (einschließlich verändertem geistigen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Störungen) nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln wie Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRIs) (siehe auch: „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### Apomorphin

Auf der Basis von Berichten über starken Blutdruckabfall und Verlust des Bewusstseins, wenn Ondansetron zusammen mit Apomorphinhydrochlorid angewendet wurde, ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert.

#### Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin

Bei Patienten, die mit potenten CYP3A4-Induktoren behandelt wurden (d.h. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin), war die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Ondansetron-Konzentrationen im Blut vermindert.

#### Tramadol

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

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

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

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

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

##### Stillzeit

Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron in die Muttermilch von säugenden Tieren übergeht. Daher wird für Mütter, die Ondansetron erhalten, das Stillen nicht empfohlen.

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

Psychomotorische Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron die Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt und keine Sedierung hervorruft. Es sind keine negativen Wirkungen auf derartige Aktivitäten aufgrund der Pharmakologie von Ondansetron zu erwarten.

#### 4.8 Nebenwirkungen

In der nachstehenden Tabelle sind alle Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet aufgeführt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/100$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Sehr häufige, häufige und gelegentliche Ereignisse wurden im Allgemeinen aus klinischen Studiendaten bestimmt. Die Häufigkeit bei Placebo wurde mit berücksichtigt. Seltene und sehr seltene Ereignisse wurden im Allgemeinen aus spontanen Post-Marketing-Daten bestimmt.

Sehr häufig $\geq 1/10$	Häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$	Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$	Sehr selten $< 1/10.000$
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				
			Unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktionen, mitunter von schwerer Ausprägung, einschließlich Anaphylaxie.	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>				
Kopfschmerzen.		Krämpfe, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidale Reaktionen, z. B. dystonische Reaktionen, okulogyrische Krise und Dyskinesien). <sup>1</sup>	Schwindel bei rascher intravenöser Verabreichung.	
<b>Augenerkrankungen</b>				
			Vorübergehende Sehstörungen (z. B. verschwommene Sicht) vor allem während der intravenösen Verabreichung.	Vorübergehende Erblindung vor allem während der intravenösen Verabreichung. <sup>2</sup>
<b>Herzkrankheiten</b>				
		Arrhythmien, Schmerzen im Brustraum mit oder ohne ST-Streckensenkung, Bradykardie.	QTc-Verlängerung (einschließlich Torsades de Pointes).	

Fortsetzung auf Seite 4



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
<b>Gefäßerkrankungen</b>				
	Wärmegefühl oder Flush.	Hypotonie.		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
		Schluckauf.		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
	Obstipation.			
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				
		Asymptomatische Anstiege der Leberfunktionswerte. <sup>3</sup>		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>				
	Lokale Reaktionen an der Stelle der intravenösen Injektion.			

<sup>1</sup> Beobachtet ohne schlüssige Belege für persistierende klinische Folgeerscheinungen.

<sup>2</sup> In der Mehrheit der berichteten Fälle klangen die Symptome innerhalb von 20 Minuten ab. Die meisten Patienten hatten Chemotherapeutika einschließlich Cisplatin erhalten. In einigen Fällen wurde die vorübergehende Erblindung als kortikal im Ursprung berichtet.

<sup>3</sup> Diese Ereignisse wurden häufig bei Patienten, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten, berichtet.

Die folgenden Häufigkeiten werden bei den empfohlenen Standarddosierungen von Ondansetron in den jeweiligen Indikationen und Darreichungsformen erwartet.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### 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-53173 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

##### Symptome und Anzeichen

Derzeit ist wenig über eine Überdosierung mit Ondansetron bekannt. In der Mehrheit der Fälle waren die Symptome vergleichbar mit denen, über die bereits bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhalten hatten, berichtet wurde (siehe auch Nebenwirkungen).

Zu den beobachteten Symptomen zählen Sehstörungen, schwere Obstipation, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block 2. Grades. Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall. Bei Überdosierung wird daher eine Überwachung des EKGs empfohlen.

##### Behandlung

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

Der Gebrauch von Ipecacuanha zur Behandlung der Überdosierung wird nicht empfohlen, weil die Patienten darauf wahrscheinlich aufgrund der anti-emetischen Wirkung von Ondansetron nicht reagieren.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit; Serotonin-(5-HT<sub>3</sub>)-Antagonisten  
ATC-Code: A04AA01

Ondansetron ist ein potenter, hochselektiver 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist.

Der genaue gegen Übelkeit und Erbrechen gerichtete Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und Strahlentherapie können eine Freisetzung von 5-HT im Dünndarm verursachen und durch die Aktivierung von vagalen Afferenzen über 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren einen Brechreflex auslösen. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Eine Aktivierung von vagalen Afferenzen kann darüber hinaus eine Freisetzung von 5-HT am Boden des vierten Ventrikels in der Area postrema verursachen, was über einen zentralen Mechanismus ebenfalls Erbrechen fördern kann. Die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch zytotoxische Chemotherapie und Strahlentherapie verursacht werden, beruht daher vermutlich auf einem Antagonismus zu 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren auf Neuronen, die sowohl im peripheren als auch zentralen Nervensystem gelegen sind. Der Wirkmechanismus bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt; es könnten jedoch ähnliche Wege zugrunde liegen wie im Fall von Übelkeit und Erbrechen, die durch Zytostatika induziert werden.

Der Wirkmechanismus bei postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen ist nicht bekannt, es bestehen aber möglicherweise pathophysiologische Gemeinsamkeiten mit zytotoxisch induzierter Übelkeit und zytotoxisch induziertem Erbrechen.

Ondansetron verändert die Prolaktinkonzentrationen im Plasma nicht.

Die Funktion von Ondansetron bei durch Opiate induziertem Erbrechen ist noch nicht geklärt.

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

##### Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie (CINV)

Die Wirksamkeit von Ondansetron zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen induziert durch Chemotherapie bei Krebs wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie an 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren untersucht (S3AB3006). Am Tag der Chemotherapie erhielten die Patienten entweder Ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> intravenös + Ondansetron 4 mg oral nach 8–12 Stunden oder Ondansetron 0,45 mg/kg intravenös + Placebo oral nach 8–12 Stunden. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron als Sirup 2-mal täglich über 3 Tage. Das Erbrechen wurde am schlimmsten Tag der Chemotherapie vollständig beherrscht bei 49 % (Ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> intravenös + Ondansetron 4 mg oral) bzw. bei 41 % (Ondansetron 0,45 mg/kg intravenös + Placebo oral). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron als Sirup 2-mal täglich über 3 Tage. Es gab keinen Unterschied bei Häufigkeit und

Art der Nebenwirkungen insgesamt bei den beiden Behandlungsgruppen.

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

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

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron als Sirup 2-mal täglich über 2 Tage. Es gab keinen Unterschied bei Häufigkeit und Art der Nebenwirkungen insgesamt bei den beiden Behandlungsgruppen.

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

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

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Die Wirksamkeit einer einmaligen Ondansetrondosis zur Prophylaxe der postoperativen Übelkeit und des postoperativen Erbrechens wurde in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie an 670 Kindern im Alter von 1–24 Monaten (Alter ab Zeugung  $\geq$  44 Wochen, Gewicht  $\geq$  3 kg) untersucht. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren für Elektivoperationen unter Allgemeinanästhesie vorgesehen und hatten einen ASA-Status von  $\leq$  III. Eine einmalige Dosis von 0,1 mg Ondansetron/kg wurde innerhalb von 5 Minuten nach Narkoseeinleitung verabreicht. Der Anteil an Patienten, bei denen mindestens einmal während des 24-stündigen Beobachtungszeitraums (ITT) Erbrechen auftrat, war bei den Patienten unter Placebo höher als bei denen, die Ondansetron erhielten (28 % vs. 11 %,  $p < 0,0001$ ).

Vier placebokontrollierte Doppelblindstudien wurden an insgesamt 1469 männlichen und weiblichen Patienten (Alter 2–12 Jahre) durchgeführt, die eine Allgemeinanästhesie erhielten. Die Patienten wurden randomisiert einer Medikation mit Ondansetron als Einmalgabe (0,1 mg/kg für pädiatrische Patienten von 40 kg Körpergewicht oder weniger, 4 mg für pädiatrische Patienten

Tabelle 3: Prophylaxe und Therapie von PONV bei Kindern und Jugendlichen – Behandlungsergebnis

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-Wert
S3A380	CR	68	39	$\leq 0.001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0.001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0.001$
S3GT11	keine Übelkeit	64	51	0.004
S3GT11	kein Erbrechen	60	47	0.004

CR = kein Erbrechen, keine Notfallbehandlung, kein Abbruch

ten von mehr als 40 kg Körpergewicht; Anzahl = 735) oder Placebogabe (Anzahl = 734) zugewiesen. Die Studienmedikation wurde über mindestens 30 Sekunden unmittelbar vor oder nach Narkoseeinleitung verabreicht. Ondansetron war signifikant wirksamer als Placebo in Bezug auf Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakologischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben nach wiederholter Verabreichung unverändert. Eine direkte Korrelation zwischen Plasmakonzentration und antiemetischer Wirkungen wurde nicht nachgewiesen.

### Resorption

Eine intravenöse Infusion von 4 mg Ondansetron über 5 Minuten führt zu Plasmaspitzenkonzentrationen von etwa 65 ng/ml.

### Verteilung

Die Disposition von Ondansetron ist nach oraler, intramuskulärer (i.m.) und intravenöser (i.v.) Anwendung mit einem Steady-State-Verteilungsvolumen von etwa 140 l vergleichbar. Nach i.m.- und i.v.-Verabreichung von Ondansetron wird eine vergleichbare systemische Exposition erreicht. Ondansetron wird nicht in hohem Umfang an Proteine gebunden (70–76 %).

### Biotransformation

Ondansetron wird aus dem systemischen Kreislauf vorwiegend durch eine Verstoffwechselung in der Leber über mehrere enzymatische Wege entfernt. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keine Auswirkungen auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron.

### Elimination

Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit liegt bei etwa 3 Stunden.

### Spezielle Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche (Alter 1 Monat bis 17 Jahre)

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1–4 Monaten ( $n = 19$ ), die Operationen unterzogen wurden, war die gewichtsnormierte Clearance etwas 30 % niedriger als bei Patienten im Alter von 5–24 Monaten ( $n = 22$ ), jedoch vergleichbar mit Werten bei Patienten im Alter von 3–12 Jahren. Die Halbwertszeit bei den 1–4 Monate alten Patienten wurde mit durchschnittlich 6,7 Stunden angegeben, im Vergleich dazu mit 2,9 Stunden bei den 5–24 Monate und

3–12 Jahre alten Patienten. Die Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern bei den 1–4 Monate alten Patienten können zum Teil mit dem höheren Anteil des Gesamtkörperwassers bei Neugeborenen und Säuglingen und dem somit größeren Verteilungsvolumen für wasserlösliche Arzneistoffe wie Ondansetron erklärt werden.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3–12 Jahren, die sich einer geplanten Operation unter Allgemeinanästhesie unterzogen, waren die absoluten Werte für Clearance und Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu den Werten bei Erwachsenen vermindert. Beide Parameter nahmen linear mit dem Körpergewicht zu und ab einem Alter von 12 Jahren näherten sie sich den Werten junger Erwachsener. Nach Normalisierung der Werte auf das Körpergewicht waren die Werte für die verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Die Anwendung einer gewichtsbezogenen Dosierung kompensiert diese Veränderungen und normalisiert die systemische Exposition bei pädiatrischen Patienten.

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

Eine populationspharmakokinetische Analyse wurde mit 428 Studienteilnehmern (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Probanden) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahre nach intravenöser Ondansetrongabe durchgeführt. Dieser Analyse zufolge war die systemische Ondansetron-Exposition (AUC) von Kindern und Jugendlichen nach oraler oder i.v. Gabe mit der bei Erwachsenen vergleichbar, mit Ausnahme der 1–4 Monate alten Säuglinge. Das Verteilungsvolumen war altersabhängig und bei Erwachsenen niedriger als bei Säuglingen und Kindern. Die Clearance war gewichts-, jedoch nicht altersabhängig mit Ausnahme der 1–4 Monate alten Säuglinge. Es ist schwierig zu entscheiden, ob bei 1–4 Monate alten Säuglingen die Clearance zusätzlich altersabhängig vermindert ist oder

ob dies auf Schwankungen innerhalb der Gruppe aufgrund der geringen Anzahl untersuchter Patienten bzw. Probanden beruht. Da Patienten, die jünger als 6 Monate sind, nur eine einmalige Dosis bei PONV erhalten, ist eine verminderte Clearance wahrscheinlich klinisch nicht relevant.

#### **Ältere Patienten**

Frühe Phase I-Studien mit gesunden älteren Freiwilligen zeigten eine leichte altersabhängige Abnahme der Clearance und einen Anstieg der Halbwertszeit von Ondansetron. Jedoch führte eine hohe Schwankung innerhalb der Gruppe zu einer erheblichen Überlappung der pharmakokinetischen Parameter zwischen jungen (< 65 Jahre alt) und älteren (≥ 65 Jahre alt) Probanden. Es gab in der Summe keine Unterschiede in Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen jüngeren und älteren Krebspatienten in klinischen Prüfungen zu CINV, die das Ziel hatten, für ältere Patienten ein anderes Dosierungsschema zu etablieren. Auf der Basis von neueren Modellen zur Plasmakonzentration von Ondansetron und der Exposition-Response wird bei Patienten über 75 Jahren im Vergleich zu jungen Erwachsenen ein größerer Effekt auf QTcF erwartet. Es gibt eine spezifische Dosierungsempfehlung für Patienten über 65 Jahre und über 75 Jahre (siehe Abschnitt 4.2).

#### **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 (5,4 Stunden) zur Folge hat. Eine Studie an Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die sich einer regelmäßigen Hämodialyse unterziehen mussten (die Untersuchungen fanden zwischen den Dialysen statt), ergab eine im Wesentlichen unveränderte Pharmakokinetik von Ondansetron nach i.v.-Verabreichung.

#### **Eingeschränkte Leberfunktion**

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich vermindert, einhergehend mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit (15–32 h).

#### **Geschlechtsabhängige Unterschiede**

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 (angepasst nach Gewicht) aufweisen.

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

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

Ondansetron und seine Metabolite werden bei Ratten in der Milch in einem Milch/Plasma-Verhältnis von 5,2:1 angereichert.

Eine Untersuchung mit geklonten Ionenkanälen menschlicher Herzzellen hat gezeigt, dass Ondansetron über die Fähigkeit verfügt, die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der HERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist unklar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Natriumchlorid, Natriumcitrat 2 H<sub>2</sub>O, Citronensäure-Monohydrat, Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Die Injektion von Ondansetron darf nicht mit derselben Spritze oder Infusionslinie verabreicht werden wie ein anderes Arzneimittel.

Das Arzneimittel darf nur mit den unter Abschnitt 6.6 empfohlenen Infusionslösungen gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnet:  
4 Jahre

Injektion:

Das Arzneimittel sollte unmittelbar nach dem Öffnen verwendet werden.

Infusion:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 48 Stunden bei 25 °C mit den in Abschnitt 6.6 genannten Infusionslösungen nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden.

Bei nicht sofortiger Anwendung liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung beim Anwender; die Aufbewahrungsdauer sollte normalerweise 24 Stunden bei 2 bis 8 °C nicht überschreiten, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde.

Die verdünnten Lösungen sind vor Licht geschützt aufzubewahren.

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

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

Für die Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

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

Typ I klare Glasampullen

2 ml:  
Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Ampullen

4 ml:  
Packungsgrößen: 1, 5 und 10 Ampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

Ondansetron Kabi 2 mg/ml Injektionslösung kann mit folgenden Infusionslösungen verdünnt werden:

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

Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung

Mannitol 100 mg/ml (10 %) Infusionslösung

Ringer-Lactat Infusionslösung

Die verdünnten Lösungen sind vor Licht geschützt aufzubewahren.

Hinweis: Die Ampullen von Ondansetron Injektionslösung dürfen nicht autoklaviert werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH  
D-61346 Bad Homburg  
Tel.: + 49-6172-686-8200  
Fax: + 49-6172-686-8239  
E-Mail: Kundenberatung@fresenius-kabi.de

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

59058.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:

9. März 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juni 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

September 2013

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt