

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron Tillomed 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose und sterile Lösung zur Injektion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

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

Kinder und Jugendliche

- Ondansetron ist angezeigt für die Behandlung von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen unter einer Therapie mit Zytostatika;
- Zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen wurden keine Studien zur Anwendung von oral gegebenem Ondansetron durchgeführt; für diese Anwendung wird die intravenöse Gabe empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Durch Zytostatika hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

Das emetogene Potenzial einer Krebsbehandlung kann je nach Dosen und Kombinationen der verwendeten Chemotherapie- und Strahlentherapie-Schemata variieren. Die Wahl der Dosis und des Dosis-Schemas muss sich daher nach dem emetogenen Potenzial richten.

Erwachsene

Die empfohlene intravenöse Ondansetron-Dosis beträgt 8 mg als langsame intravenöse Injektion über nicht weniger als 30 Sekunden, unmittelbar vor der Behandlung verabreicht.

Bei hochemetogener Chemotherapie kann eine maximale anfängliche Einzeldosis von 16 mg Ondansetron i.v. als Infusion (verdünnt in 50 bis 100 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Lösung, siehe Abschnitt 6.6) über mindestens 15 Minuten gegeben werden. Einzeldosen über 16 mg dürfen aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung nicht verwendet werden.

Intravenöse Dosen über 8 mg bis zu einem Maximum von 16 mg müssen in 50 ml bis 100 ml 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung zur Injektion oder 5 %iger Dextrose-Lösung zur Injektion vor der Anwendung verdünnt und über mindestens 15 Minuten infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6). Intravenöse Ondansetron-Dosen von 8 mg und niedriger müssen nicht verdünnt, sondern können als langsame intravenöse Injektion in nicht weniger als 30 Sekunden verabreicht werden.

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei hochemetogener Chemotherapie kann durch die einmalige intravenöse Gabe von 20 mg Dexamethason 21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz vor Beginn der Chemotherapie gegeben, gesteigert werden.

Nach der initialen Ondansetron-Dosis von 8 mg können 2 zusätzliche intravenöse Dosen von je 8 mg (über mindestens 30 Sekunden) im Abstand von je 4 Stunden verabreicht werden, oder eine kontinuierliche Infusion von 1 mg/h über bis zu 24 Stunden.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahre)

Die Dosis zur Behandlung durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen kann auf Grundlage der Körperoberfläche (KOF) oder auf Grundlage des Körpergewichts berechnet werden. In klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen wurde Ondansetron als intravenöse Infusion, verdünnt in 25 bis 50 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung, über nicht weniger als 15 Minuten gegeben (siehe Abschnitt 6.6). Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 5.2).

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.-Einzeldosis 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 abgeteilte Dosen) darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 1: Dosierung nach Körperoberfläche bei Chemotherapie -induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (Alter ab 6 Monate bis 17 Jahre)

Körperoberfläche	Tag 1	Tage 2-6
< 0,6 m ²	Initial 5 mg/m ² i.v. <i>plus</i> 2 mg Ondansetron nach 12 Stunden	Alle 12 Stunden: 2 mg Ondansetron
≥ 0,6 m ² bis ≤ 1,2 m ²	Initial 5 mg/m ² i.v. <i>plus</i> 4 mg Ondansetron nach 12 Stunden:	Alle 12 Stunden: 4 mg Ondansetron
> 1,2 m ²	Initial 5 mg/m ² i.v. oder 8 mg i.v. <i>plus</i> 8 mg Ondansetron nach 12 Stunden	Alle 12 Stunden: 8 mg Ondansetron

Dosierung nach Körpergewicht:

Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 5.2).

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

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

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

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

Tabelle 2: Dosierung nach Körpergewicht bei Chemotherapie – induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (Alter ab 6 Monate bis 17 Jahre)

Körpergewicht	Tag 1	Tage 2-6
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen à 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	2 mg Ondansetron alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen à 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	4 mg Ondansetron alle 12 Stunden

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren kann das normale Dosisschema für Erwachsene angewendet werden.

Alle intravenösen Dosen sollten in 50 bis 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6) und über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert werden. Nach der initialen Dosis können 2 weitere Dosen à 8 mg, über 15 Minuten infundiert und im Abstand von mindestens 4 Stunden, gegeben werden.

Bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sollte die initiale intravenöse Dosis 8 mg nicht überschreiten. Alle intravenösen Dosen sollten in 50 bis 100 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt (siehe Abschnitt 6.6) und über mindestens 15 Minuten infundiert werden. Nach der initialen Dosis können 2 weitere Dosen à 8 mg, über 15 Minuten infundiert und im Abstand von mindestens 4 Stunden, gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Anpassung der Dosis oder der Dosierungshäufigkeit erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion sind die Clearance signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant erhöht. Bei solchen Patienten sollte eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg Ondansetron (oral oder intravenös) nicht überschritten werden.

Patienten, die schlechte Spartein-/Debrisoquin-Metabolisierer sind

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten, die als schlechte Spartein-/Debrisoquin-Metabolisierer eingestuft sind, nicht verändert. Folglich ist bei solchen Patienten kein Unterschied in der Exposition nach wiederholter Gabe im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung zu erwarten. Eine Änderung der Dosis oder der Dosisfrequenz ist nicht erforderlich.

Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen

Erwachsene

Zur Prophylaxe postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen wird eine Einzeldosis von 4 mg als langsame intravenöse Injektion über mindestens 30 Sekunden bei Einleitung der Anästhesie empfohlen.

Zur Behandlung von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen wird eine Einzeldosis von 4 mg als langsame intravenöse Injektion über mindestens 30 Sekunden empfohlen.

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

Zur Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen, kann Ondansetron als eine langsame intravenöse Injektion (über nicht weniger als 30 Sekunden) in einer Dosis von 0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron entweder vor, während oder nach der Einleitung der Anästhesie oder nach der Operation 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.

Ältere Patienten

Die Erfahrungen mit Ondansetron in der Prophylaxe und Therapie postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei älteren Patienten sind begrenzt. Von über 65-jährigen Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurde Ondansetron gut vertragen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung Leberfunktion sind die Clearance signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant erhöht. Bei solchen Patienten sollte eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg Ondansetron (oral oder intravenös) nicht überschritten werden.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

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

Die Injektionslösung sollte entweder als langsame intravenöse Injektion über mindestens 30 Sekunden oder als Infusion, verdünnt mit Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) und über mindestens 15 Minuten infundiert werden.

Weitere Angaben zur Mischbarkeit von Ondansetron Tillomed 2 mg/ml Injektionslösung und Verabreichung mit anderen Arzneimittellösungen siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen auch nach Gabe anderer selektiver 5-HT₃-Antagonisten gezeigt haben. Bei Auftreten von Atembeschwerden sollten diese symptomatisch behandelt und aufmerksam durch den Arzt überwacht werden, da Atembeschwerden Symptome einer beginnenden Überempfindlichkeitsreaktion sein können.

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

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

Über Fälle eines serotonergen Syndroms wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI) und Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmern (SNRI)) berichtet. Wenn eine gemeinsame Behandlung mit Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch erforderlich sein sollte, wird eine engmaschige Überwachung des Patienten empfohlen.

Da Ondansetron die Dickdarmpassage verlangsamt, sollten Patienten mit Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion nach Gabe von Ondansetron überwacht werden.

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

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Bestandteile

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

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

Apomorphin

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

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin

Bei Patienten, die mit starken CYP3A4-Induktoren behandelt wurden (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin), waren die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Ondansetron-Konzentration im Blut vermindert.

Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln einschließlich selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI) und Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmern (SNRI) wurde ein Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Veränderungen) beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Tramadol

Daten aus kleineren Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron den analgetischen Effekt von Tramadol herabsetzen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung in der Schwangerschaft liegen keine hinreichenden Daten vor. Daher wird eine Anwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Relevante epidemiologische Studien sind nicht vorhanden.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryo-fetale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung.
Ondansetron darf während der Schwangerschaft, vor allem in den ersten drei Monaten, nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron in die Muttermilch von säugenden Tieren übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, ihre Säuglinge nicht stillen.

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

Ondansetron zeigte in psychomotorischen Untersuchungen keine leistungsbeeinträchtigende oder sedierende Wirkung. Von den pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs Ondansetron kann eine nachteilige Wirkung auf diese Fähigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Folgende Häufigkeitsangaben werden in den Angaben zu Grunde gelegt:

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:	$< 1/10.000$

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 ermittelt.

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

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

Selten: Benommenheit bei schneller i.v. Verabreichung

Herzkrankungen:

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

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Obstipation

Erkrankungen des Immunsystems:

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

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen mit anderen selektiven 5-HT₃-Antagonisten gezeigt haben.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: asymptomatische Erhöhungen von Leberwerten.

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

Augenerkrankungen:

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

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

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Lokale Irritationen an der Einstichstelle bei i.v.-Verabreichung – insbesondere bei wiederholter Anwendung

Gefäßkrankungen:

Häufig: Wärmegefühl, Hitzewallungen mit Rötung der Haut

Gelegentlich: Hypotonie (Blutdruckabfall)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Schluckauf

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Symptome und Zeichen

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit einer Ondansetron-Überdosierung vor. Die Symptome waren ähnlich denen, die bei Patienten nach empfohlener Dosierung berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Manifestationen einer Überdosierung beinhalteten Sehstörungen, schwere Verstopfung, niedriger Blutdruck und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block II. Grades.

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

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).

Therapie

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

Das weitere Vorgehen sollte wie klinisch indiziert oder entsprechend den Empfehlungen der nationalen Giftzentralen erfolgen.

Die Anwendung von Brechwurzel (Ipecacuanha) zur Behandlung einer Überdosierung mit Ondansetron wird nicht empfohlen, da ein Ansprechen der Patienten durch die eigene antiemetische Wirkung von Ondansetron unwahrscheinlich ist.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Serotonin-(5HT₃)-Antagonisten, ATC-Code: A04 AA01

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein hochselektiver, kompetitiver 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist. Der exakte pharmakologische Wirkungsmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen ist beim Menschen noch nicht aufgeklärt.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass sowohl zytotoxische Chemo- als auch Strahlentherapie eine Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) im Dünndarm bewirken. 5-HT stimuliert 5-HT₃-Rezeptoren an Neuronen in der Peripherie (viszeraler afferenter Vagus) und im Zentralnervensystem (Area postrema), wodurch ein Brechreiz hervorgerufen wird. Ondansetron antagonisiert direkt an 5-HT₃-Rezeptoren die Wirkung von 5-HT und hemmt so den biochemisch/ pharmakologischen Vorgang des Erbrechens.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer pharmakopsychologischen Probanden-Studie zeigte Ondansetron keine sedierende Wirkung.

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Mofloxacin) kontrollierten, Crossover-Studie mit 58 gesunden erwachsenen Männern und Frauen untersucht. Es wurden Dosen von 8 mg und 32 mg Ondansetron über 15 Minuten intravenös infundiert. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90%-KI) des QTcF-Intervalls (Fridericia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 19,6 msec (21,5 msec). Bei der niedrigeren getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90%-KI) des QTcF-Intervalls (Fridericia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 5,8 msec (7,8 msec). In dieser Studie wurden keine QTcF-Intervalle von über 480 msec und keine Verlängerung des QTcF- Intervalls von über 60 msec gemessen. Bei den mittels

Elektrokardiogramm gemessenen PR- bzw. QRS-Intervallen traten keine signifikanten Änderungen auf.

Kinder und Jugendliche

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Kontrolle von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit wurde in einer doppelblinden, randomisierten klinischen Studie mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren untersucht (S3AB3006). Die Patienten erhielten an den Behandlungstagen entweder 5 mg/m² Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8 bis 12 Stunden oder 0,45 mg/kg Körpergewicht (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. und 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41 % (0,45 mg/kg i.v. und Placebo p.o.). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei Tage lang 4 mg Ondansetron als Lösung zweimal täglich. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

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

- 73 % der Patienten, die eine intravenöse Gabe von 5 mg/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 als Lösung zweimal täglich. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

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

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

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Durchschnittswerte pharmakokinetischer Parameter

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

Resorption

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei gesunden Freiwilligen beträgt nach Verabreichung einer einzelnen 8 mg Tablette ungefähr 55 bis 60 %. Zwischen Plasmaspiegeln und antiemetischer Wirkung besteht keine direkte Korrelation.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung (*in vitro*) beträgt 70 bis 76 %.

Biotransformation

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

Elimination

Ondansetron wird in hohem Ausmaß metabolisiert; die Metabolite werden im Urin und in den Faeces ausgeschieden.

Besondere Patientenpopulationen

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

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

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

Die pharmakokinetische Analyse wurde bei einer Population von 428 Patienten (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Verabreichung bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen, mit Ausnahme von Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Volumen war altersabhängig und bei Erwachsenen niedriger als bei Kleinkindern und Kindern. Die Clearance war abhängig vom Gewicht, jedoch nicht vom Alter, mit der Ausnahme von 1- bis 4-monatigen Kindern. Es ist schwierig daraus zu folgern, ob eine zusätzliche Reduktion der Clearance in Abhängigkeit vom Alter der 1- bis 4-monatigen Kinder stattgefunden hat oder ob die Ursache einfach in der angeborenen Variabilität aufgrund der geringen Patientenzahl, die in dieser Altersgruppe untersucht wurde, zu sehen ist. Da Patienten unter 6 Monaten bei postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nur eine Einzeldosis Ondansetron erhalten, wird eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Eine Studie an klonierten humanen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Ondansetron das Potenzial besitzt, die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. In einer Thorough-QT-Studie mit gesunden Probanden wurde eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Natriumcitrat 2 H₂O
Citronensäure-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate
Nur zur einmaligen Entnahme. Restmenge ist zu verwerfen.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.
Ampulle in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2 ml Ampullen

1 Faltschachtel mit 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

Klinikpackungen:

Klinikpackung mit 10 x 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung

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

4 ml Ampullen

1 Faltschachtel mit 5 Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung

Klinikpackungen:

Klinikpackung mit 10 x 5 Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung darf nicht im Autoklaven sterilisiert werden!

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

Kochsalzlösung 0,9 %, Glucoselösung 5 %, Mannitollösung 10 %, Ringerlösung, Kaliumchlorid-/Natriumchloridlösung (0,3 %/0,9 %), Kaliumchlorid-/Glucoselösung (0,3 %/5 %).

Die Lösungen sollen vor Gebrauch frisch zubereitet werden.

Verabreichung mit anderen Arzneimittellösungen

Die folgenden Infusionslösungen dürfen nur über ein Y-Stück dem Ondansetron enthaltenden Infusionssystem zugegeben werden, wobei die Ondansetron-Konzentration im Bereich von 16 bis 160 µg/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) und die Ondansetron-Infusionsrate bei 1 mg/Stunde liegen sollte.

Cisplatin-haltige Lösungen	Die Konzentration Cisplatin-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von einer bis acht Stunden gegeben werden kann, darf 0,48 mg/ml (z. B. 240 mg/500 ml) nicht überschreiten.
Fluorouracil-haltige Lösungen	Die Konzentration Fluorouracil-haltiger Lösungen, die mit einer Infusionsrate von mindestens 20 ml/Stunde (500 ml/24 Stunden) gegeben werden kann, darf 0,8 mg/ml (z. B. 2,4 g/3 l oder 400 mg/500 ml) nicht überschreiten. Höhere Fluorouracil-Konzentrationen führen zu einer Fällung des Ondansetrons. Die Fluorouracil-haltigen Lösungen können Magnesiumchlorid bis zu einer Konzentration von 0,045 % (m/v) enthalten.
Carboplatin-haltige Lösungen	Die Konzentration Carboplatin-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von 10 Minuten bis zu einer Stunde gegeben werden kann, darf den Bereich 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (z. B. 90 mg/500 ml bzw. 990 mg/100 ml) nicht überschreiten.
Etoposid-haltige Lösungen	Die Konzentration Etoposid-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von 30 Minuten bis zu einer Stunde gegeben werden kann, darf den Bereich 0,14 mg/ml bis 0,25 mg/ml (z. B. 70 mg/500 ml bzw. 250 mg/1 l) nicht überschreiten.
Ceftazidim-haltige Lösungen	Ceftazidim-Dosen von 250 bis 2000 mg, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim), können als i.v.-Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben werden.
Cyclophosphamid-haltige Lösungen	Dosen von 100 mg bis 1 g Cyclophosphamid, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (5 ml Wasser für Injektionszwecke für 100 mg Cyclophosphamid), werden als i.v.-Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben.
Doxorubicin-haltige Lösungen	Dosen von 10 bis 100 mg Doxorubicin, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (5 ml Wasser für Injektionszwecke für 10 mg Doxorubicin), werden als i.v.-Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben.

Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz

20 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz können als langsame intravenöse Injektion über 2 bis 5 Minuten mittels eines Y-Stückes dem Ondansetron enthaltenden Infusionssystem zugesetzt werden, mit dem 8 oder 16 mg Ondansetron in 50 bis 100 ml einer kompatiblen Infusionslösung (siehe Mischbarkeit von Ondansetron Tillomed 2 mg/ml Injektionslösung) als Kurzzeit-Infusion über ca. 15 Minuten verabreicht werden.

Die Kompatibilität von Dexamethason-21-dihydrogenphosphat mit Ondansetron wurde mittels Gabe dieser Arzneimittel über dasselbe Infusionsbesteck in Konzentrationen von 32 µg/ml bis 2,5 mg/ml Dexamethason-21-dihydrogenphosphat und 8 µg/ml bis 1 mg/ml Ondansetron gezeigt.

Nach Anbruch der Ampullen ist der Rest zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Manhagener Allee 36
22926 Ahrensburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

94515.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09. Dezember 2015

10. STAND DER INFORMATION

März 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.