

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron Hikma 4 mg/2 ml Injektionslösung

Ondansetron Hikma 8 mg/4 ml Injektionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ondansetron Hikma 4 mg/2 ml Injektionslösung:

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

Ondansetron Hikma 8 mg/4 ml Injektionslösung:

Jede 4 ml Ampulle enthält 8 mg Ondansetron (als Hydrochlorid-Dihydrat) in wässriger Lösung zur intravenösen Anwendung.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml Injektionslösung enthält 3,6 mg Natrium als Natriumchlorid und Natriumcitrat (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

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

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### Erwachsene:

Ondansetron ist für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen angezeigt, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder eine Strahlentherapie induziert wurden und für die Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

##### Kinder und Jugendliche:

Ondansetron ist für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern  $\geq 6$  Monaten angezeigt, die durch eine Chemotherapie induziert wurden (CINV), sowie für die Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Kindern im Alter von  $\geq 1$  Monat.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Durch Chemotherapie und Strahlentherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen:  
*Erwachsene*

Das emetogene Potential der Krebstherapie fällt abhängig von den Dosen und Kombinationen aus Chemotherapie und Strahlentherapie unterschiedlich aus. Der Verabreichungsweg und die Dosis von Ondansetron sollten im Bereich von 8-32 mg pro Tag flexibel und wie nachstehend beschrieben gewählt werden.

#### *Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie*

Ondansetron kann entweder rektal, oral (Tabletten oder Sirup), intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Ondansetron Hikma ist nur zur intravenösen Anwendung zugelassen.

Bei der Mehrzahl der Patienten, die eine emetogene Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten, sollte Ondansetron 8 mg als langsame intravenöse Injektion (in nicht weniger als 30 Sekunden), die unmittelbar vor der Behandlung erfolgt, verabreicht werden; gefolgt von 8 mg oral alle zwölf Stunden.

Zum Schutz gegen verzögert auftretendes oder länger andauerndes Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte nach einem Behandlungszyklus eine orale oder rektale Behandlung mit Ondansetron über bis zu 5 Tage fortgesetzt werden.

#### *Hochemetogene Chemotherapie*

Bei Patienten, die eine hochemetogene Chemotherapie erhalten, wie z. B. hoch dosiertes Cisplatin, kann Ondansetron entweder oral, rektal, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Ondansetron Hikma ist nur zur intravenösen Anwendung zugelassen.

Es wurde gezeigt, dass die folgenden Anwendungsschemata von Ondansetron in den ersten 24 Stunden einer Chemotherapie gleich wirksam sind:

- Einzeldosis von 8 mg als langsame intravenöse Injektion (in nicht weniger als 30 Sekunden) unmittelbar vor der Chemotherapie
- Dosis von 8 mg als langsame intravenöse Injektion (in nicht weniger als 30 Sekunden) unmittelbar vor der Chemotherapie, gefolgt von zwei weiteren intravenösen Dosen von 8 mg in einem Abstand von vier Stunden oder einer Dauerinfusion mit 1 mg/Stunde über bis zu 24 Stunden
- Eine maximale anfängliche intravenöse Dosis von 16 mg nach Verdünnung in 50-100 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionsflüssigkeit (siehe Abschnitt 6.2), als Infusion über mindestens 15 Minuten unmittelbar vor der Chemotherapie. Nach der anfänglichen Ondansetron-Dosis können zwei weitere intravenöse 8 mg Injektionen (über nicht weniger als 30 Sekunden) in Abständen von vier Stunden verabreicht werden.
- Aufgrund des dosisabhängigen steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Die Wahl des Anwendungsschemas sollte sich am Schweregrad der emetogenen Belastung orientieren.

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei einer hochemetogenen Chemotherapie kann durch die zusätzliche Gabe einer einmaligen intravenösen 20 mg Dosis von Dexamethasonnatriumphosphat vor der Chemotherapie verstärkt werden.

Zum Schutz gegen verzögert auftretendes oder länger andauerndes Erbrechen nach den ersten 24 Stunden, sollte nach einem Behandlungszyklus eine orale oder rektale Behandlung mit Ondansetron über bis zu 5 Tage fortgesetzt werden.

## ***Kinder und Jugendliche***

### *CINV bei Kindern $\geq$ 6 Monaten und bei Jugendlichen*

Die Dosis kann auf Grundlage der Körperoberfläche (KOF) oder auf Grundlage des Körpergewichts berechnet werden (siehe unten). 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.

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

Ondansetron muss mit 5% Dextrose oder 0,9% Natriumchlorid oder anderen kompatiblen Infusionslösungen (siehe Abschnitt 6.6) verdünnt und über nicht weniger als 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 und Erbrechen vorhanden. Ebenso sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron bei Strahlentherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Kindern vorhanden.

### *Dosierung nach Körperoberfläche (KOF)*

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

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

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

Tabelle 1:

Dosierung nach Körperoberfläche (KOF) bei Chemotherapie – Kinder  $\geq$  6 Monate und Jugendliche

<b>KOF</b>	<b>Tag 1<sup>(a, b)</sup></b>	<b>Tag 2-6<sup>(b)</sup></b>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg Sirup nach 12 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden
$\geq$ 0,6 m <sup>2</sup> bis $\leq$ 1,2 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 alle 12 Stunden
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> oder 8 mg i. v. plus 8 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	8 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

a Die intravenös verabreichte Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

b Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als geteilte Dosen) 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 Hikma sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Einzeldosis von 0,15 mg/kg verabreicht werden. Die i. v.-Einzeldosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Zwei weitere intravenöse Dosen können in 4-Stunden-Intervallen gegeben werden. Eine orale Dosisgabe kann zwölf Stunden später beginnen und kann für bis zu 5 Tage fortgesetzt werden (siehe Tabelle 2).

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

**Tabelle 2:**

Dosierung nach Körpergewicht bei Chemotherapie – Kinder  $\geq$  6 Monate und Jugendliche

<b>Körpergewicht</b>	<b>Tag 1<sup>(a, b)</sup></b>	<b>Tage 2-6<sup>(b)</sup></b>
$\leq$ 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden
$>$ 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Stunden	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

a Die intravenös verabreichte Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

b Die Gesamtdosis über 24 Stunden (als geteilte Dosen) darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

**Ältere Patienten:**

**Bei Patienten im Alter von 65 bis 74 Jahren** kann die gleiche Dosierung wie bei Erwachsenen verwendet werden. Alle intravenösen Dosen müssen in 50-100 ml Kochsalzlösung oder anderen kompatiblen Infusionslösungen (siehe Abschnitt 6.6) verdünnt und über 15 Minuten infundiert werden.

**Bei Patienten von 75 Jahren oder älter** darf die intravenöse Initialdosis Ondansteron 8 mg nicht überschreiten. Alle intravenösen Dosen müssen in 50-100 ml Kochsalzlösung oder anderen kompatiblen Infusionslösungen (siehe Abschnitt 6.6) verdünnt und über 15 Minuten infundiert werden. Der Initialdosis von 8 mg können zwei weitere intravenöse Dosen von 8 mg folgen, über 15 Minuten infundiert und mit nicht weniger als 4 Stunden Abstand (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Clearance von Ondansteron ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion signifikant vermindert und die Serumhalbwertszeit ist signifikant verlängert. Bei diesen Patienten sollte eine Gesamttagesdosis von 8 mg nicht überschritten werden. Deshalb wird eine parenterale oder orale Gabe empfohlen.

Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Metabolismus

Bei Patienten, die als langsame Metabolisierer von Spartein und Debrisoquin eingestuft werden, ist die Eliminationshalbwertszeit von Ondansteron unverändert. Entsprechend unterscheidet sich die Medikamentenexposition bei diesen Patienten nach wiederholter Verabreichung nicht von der der Allgemeinbevölkerung. Es sind keine Änderungen von Tagesdosis oder Verabreichungshäufigkeit erforderlich.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Erwachsene

*Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen:* Ondansteron kann oral oder als intravenöse oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Ondansteron Hikma ist nur zur intravenösen Anwendung zugelassen.

Ondansetron kann als Einzeldosis von 4 mg als langsame intravenöse Injektion bei der Narkose-Einleitung verabreicht werden.

*Zur Behandlung von bereits aufgetretener postoperativer Übelkeit und Erbrechen: es wird eine Einzeldosis von 4 mg als langsame intravenöse Injektion empfohlen.*

#### Kinder und Jugendliche

##### PONV bei Kindern im Alter von $\geq 1$ Monat und Jugendlichen

Zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern, bei denen ein operativer Eingriff unter Allgemeinanästhesie vorgenommen wird, kann Ondansetron in einer Einzeldosis von 0,1 mg/kg bis maximal 4 mg als langsame intravenöse Injektion (mindestens über 30 Sekunden) entweder vor, während oder nach der Narkose-Einleitung verabreicht werden.

Zur Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen, kann Ondansetron in einer Einzeldosis von 0,1 mg/kg bis maximal 4 mg als langsame intravenöse Injektion (mindestens über 30 Sekunden) verabreicht werden.

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Ondansetron bei Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern unter 2 Jahren.

#### Ältere Patienten

Die Erfahrungen zur Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe und Behandlung von PONV bei älteren Patienten sind begrenzt. Ondansetron wird jedoch von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Clearance von Ondansetron ist bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion signifikant vermindert und die Serumhalbwertszeit ist signifikant verlängert. Bei diesen Patienten sollte eine Gesamttagesdosis von 8 mg nicht überschritten werden. Deshalb wird eine parenterale oder orale Gabe empfohlen.

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

Bei Patienten, die als langsame Metabolisierer von Spartein und Debrisoquin eingestuft werden, ist die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron unverändert. Entsprechend unterscheidet sich die Medikamentenexposition bei diesen Patienten nach wiederholter Verabreichung nicht von der der Allgemeinbevölkerung. Es sind keine Änderungen von Tagesdosis oder Verabreichungshäufigkeit erforderlich.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die Überempfindlichkeitsreaktionen mit anderen selektiven 5-HT<sub>3</sub>-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 das QT Intervall dosisabhängig (siehe Abschnitt 5.1). Zusätzlich wurden Post-Marketing Fälle von Torsade de Pointes bei Patienten unter Ondansetrontherapie gemeldet. Bei Patienten mit angeborenem Long QT Syndrom soll Ondansetron vermieden werden. Ondansetron soll bei Patienten, welche eine Verlängerung der QT Zeit haben oder entwickeln könnten, mit Vorsicht angewandt werden, einschließlich bei Patienten mit abnormen Elektrolytwerten, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien oder bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine QT Verlängerung oder Störungen des Elektrolyt-Haushalts bewirken können.

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

In Post-Marketing Berichten wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotoninergen Arzneimitteln (einschließlich selektiven Serotonin Wiederaufnahmehemmern (SSRI) und Serotonin Nordarenalin Wiederaufnahmehemmern (SNRIs)) über Patienten mit Serotonin-Syndrom berichtet (einschließlich verändertem seelischen Zustand, autonomen Störungen und neuromuskulären Veränderungen). Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Ondansetron und anderen serotoninergen Arzneimitteln klinisch angezeigt ist, wird eine geeignete Überwachung des Patienten empfohlen.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro ml, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### CINV

Bei Berechnung der Dosierung auf einer mg/kg-Basis und Verabreichung von 3 Dosen in 4-Stunden-Intervallen fällt die Gesamttagesdosis höher aus, als wenn eine Einzeldosis von 5 mg/m<sup>2</sup> 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).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Ondansetron den Metabolismus anderer Arzneimittel, die häufig gemeinsam verabreicht werden, induziert oder hemmt. In speziellen Studien wurde gezeigt, dass Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lidocain, Thiopental und Propofol eingeht.

Ondansetron wird von mehreren Cytochrom-P-450-Enzymen der Leber abgebaut: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Aufgrund der zahlreichen Stoffwechsellzyme, die Ondansetron abbauen können, wird die Hemmung oder eingeschränkte Aktivität eines Enzyms (z. B. genetisch bedingter CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert und sollte zu einer geringen oder gar keinen Änderung der Gesamt-Clearance oder der benötigten Dosis von Ondansetron führen.

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).

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 wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzumab), Antibiotika (wie Erythromycin), Antimykotika (wie Ketokonazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und beta-Blockern (wie Atenolol oder Timolol) können das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Serotoninerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI): In der Post-Marketing-Berichtserfassung wurde über Fälle eines serotoninergen Syndroms (einschließlich verändertem mentalem Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Veränderungen) bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotoninergen Arzneimitteln (einschließlich SSRI und SNRI) berichtet (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 (d.h. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) behandelt wurden, war die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Blutkonzentrationen von Ondansetron waren erniedrigt.

### *Tramadol*

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen.

### Schwangerschaft

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

In einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren war die Anwendung von Ondansetron im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten verbunden (3 zusätzliche Fälle pro 10 000 behandelte Frauen; adjustiertes relatives Risiko, 1,24, (95 % CI 1,03-1,48)).

Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Herzfehlbildungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse.

Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität.

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

#### Stillzeit

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

#### Fertilität

Es liegen keine Informationen über die Wirkung von Ondansetron auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Bei psychomotorischen Tests beeinträchtigt Ondansetron weder die Leistungsfähigkeit noch ruft es eine Sedierung hervor. 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 Häufigkeit gegliedert aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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  $< 1/1.000$ ) und 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 Post-Marketing Spontanerfassung bestimmt.

Die nachfolgenden Häufigkeiten wurden unter Standarddosierung mit Ondansetron ermittelt. Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen war mit dem bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungsprofil vergleichbar.

#### Erkrankungen des Immunsystems

*Selten:* Unmittelbare, manchmal schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie.

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Sehr häufig:* Kopfschmerzen

*Gelegentlich:* Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich Extrapyrimalreaktionen wie dystonische Reaktionen, okulogyre Krise und Dyskinesien)<sup>(1)</sup>

*Selten:* Schwindel vorwiegend bei schneller i.v.-Verabreichung

#### Augenerkrankungen

*Selten:* Vorübergehende Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen) vorwiegend bei i.v.-Verabreichung

*Sehr selten:* Vorübergehende Blindheit, überwiegend bei i.v.-Verabreichung<sup>(2)</sup>

#### Herzerkrankungen

*Gelegentlich:* Arrhythmie, Brustschmerzen mit oder ohne Depression der ST-Strecke, Bradykardie

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

#### Gefäßerkrankungen

*Häufig:* Wärmegefühl oder Flush

*Gelegentlich:* Hypotonie

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

*Gelegentlich:* Schluckauf

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Verstopfung

#### Leber- und Gallenerkrankungen

*Gelegentlich:* Asymptomatische Erhöhung der Leberfunktionswerte<sup>(3)</sup>

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

*Häufig:* Lokale Reaktionen an der Einstichstelle bei i.v.-Verabreichung

1. Ohne nachweisliche dauerhafte klinische Folgen
2. 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.
3. Diese Nebenwirkungen traten üblicherweise bei Patienten auf, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhalten hatten.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

### **4.9 Überdosierung**

#### Symptome und Zeichen

Es gibt begrenzte Erfahrungen einer Überdosierung von Ondansetron. In der Mehrzahl der Fälle waren die Symptome ähnlich denen, die bereits bei Patienten berichtet wurden, die die empfohlenen Dosen erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Erscheinungsformen, die berichtet wurden, schließen Sehstörungen, schwere Verstopfung, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block zweiten Grades ein.

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

Es wurde von Fällen, die denen eines Serotonin-Syndroms entsprechen, bei kleinen Kindern nach einer oralen Überdosierung berichtet.

#### Behandlung

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen Ondansetron, daher ist in allen Fällen eines Verdachts auf Überdosierung dementsprechend eine symptomatische und unterstützende Therapie zu geben.

Die weitere Behandlung sollte nach klinischem Bedarf erfolgen oder, falls verfügbar, nach den Empfehlungen der nationalen Vergiftungszentrale.

Die Anwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosierung mit Ondansetron wird nicht empfohlen, da die Patienten auf Grund des antiemetischen Effekts von Ondansetron auf diese Therapie wahrscheinlich nicht ansprechen.

#### Kinder und Jugendliche

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: A04A A01

#### Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein wirkstarker, hoch selektiver 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist.

Der genaue Wirkmechanismus, über den Ondansetron Übelkeit und Erbrechen vermindert, ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und eine Strahlentherapie können zur Freisetzung von 5HT im Dünndarm führen und auf diese Weise durch Aktivierung vagaler Afferenzen über 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren einen Brechreflex herbeiführen. Ondansetron hemmt die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung vagaler Afferenzen kann außerdem zur Freisetzung von 5HT in der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels führen. Auch auf diese Weise kann über zentrale Mechanismen eine Emesis gefördert werden. Damit beruht die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie induziert wurde, vermutlich auf einem Antagonismus an 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren auf Neuronen sowohl des peripheren Nervensystems als auch des Zentralnervensystems. Die Wirkmechanismen bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen sind nicht bekannt, es könnten aber gemeinsame Signalwege mit der durch zytotoxische Substanzen induzierten Übelkeit und Erbrechen bestehen.

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Prolaktin-Plasmakonzentrationen.

Die Rolle von Ondansetron bei der opiatinduzierten Emesis wurde bisher nicht untersucht.

#### QT-Verlängerung

Die Wirkung von Ondansetron auf das QTc-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 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 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

##### *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 Tagen der Chemotherapie entweder 5 mg/m<sup>2</sup> Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8 bis 12 Stunden oder 0,45 mg/kg Ondansetron intravenös und eine orale Placebo-Gabe nach 8 bis 12 Stunden. Nach der

Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei Tage lang zweimal täglich 4 mg Ondansetron Sirup. Eine vollständige Kontrolle der Emesis am härtesten Tag der Chemotherapie betrug 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> intravenös und 4 mg Ondansetron oral) bzw. 41 % (0,45 mg/kg intravenös und Placebo oral). 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 vollständige Kontrolle über das Erbrechen bei:

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

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen zwei Tage lang zweimal täglich 4 mg Ondansetron Sirup. 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, nicht-vergleichenden, einarmigen Studie untersucht (S3A40320). Alle Kinder erhielten drei Dosen zu 0,15 mg/kg von intravenös verabreichtem Ondansetron, die 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und dann 4 und 8 Stunden nach der ersten Dosis verabreicht wurden. Eine vollständige Kontrolle der Emesis wurde bei 56 % der Patienten erreicht.

Eine andere offene, nicht-vergleichende, einarmige Studie (S3A239) untersuchte die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg Ondansetron gefolgt von zwei oralen Dosen mit 4 mg Ondansetron bei Kindern im Alter von <12 Jahren und 8 mg Ondansetron bei Kindern im Alter von ≥12 Jahren (Gesamtzahl der Kinder n = 28). Eine vollständige Kontrolle der Emesis wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

#### *PONV*

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten untersucht (postkonzeptionelles Alter ≥ 44 Wochen, Gewicht ≥ 3 kg). Die untersuchten Probanden wurden eingeteilt, sich einer elektiven chirurgischen Operation unter allgemeiner Anästhesie zu unterziehen, und hatten einen ASA-Status ≤ III. 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 bei den Patienten, die Ondansetron erhielten (28 % vs. 11 %, p <0,0001).

Es wurden vier doppelblinde, 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 von intravenös verabreichtem Ondansetron (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 Übelkeit und Erbrechen war im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Prophylaxe und Behandlung von PONV 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

Nach oraler Verabreichung wird Ondansetron vom Gastrointestinaltrakt passiv und vollständig resorbiert und einem First-pass-Metabolismus unterzogen. Maximale Plasmakonzentrationen von ungefähr 30 ng/ml werden etwa 1,5 Stunden nach Verabreichung einer Dosis von 8 mg erreicht. Bei Dosen über 8 mg steigt die systemische Exposition von Ondansetron mit steigender Dosis überproportional an; dies ist möglicherweise Ausdruck einer gewissen Verringerung des First-pass-Metabolismus bei höheren oralen Dosierungen.

Die mittlere Bioverfügbarkeit in gesunden männlichen Probanden nach oraler Gabe von einer 8 mg Tablette ist ungefähr 55 bis 60%. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung ist in Gegenwart von Nahrung leicht erhöht, wird durch Antazida dagegen nicht verändert. Studien an gesunden älteren Probanden haben eine geringfügige, jedoch klinisch nicht signifikante, altersabhängige Erhöhung der oralen Bioverfügbarkeit (65%) und Verlängerung der Halbwertszeit (5 Stunden) von Ondansetron gezeigt.

Die Disposition von Ondansetron ist nach oraler, intramuskulärer und intravenöser Verabreichung mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 3 Stunden und einem Verteilungsvolumen im Steady-State von etwa 140 Litern vergleichbar. Durch eine intramuskuläre und intravenöse Verabreichung von Ondansetron wird eine äquivalente systemische Exposition erzielt.

Eine intravenöse Infusion von 4 mg Ondansetron, die über 5 Minuten verabreicht wird, führt zu maximalen Plasmakonzentrationen von ungefähr 65 ng/ml. Nach intramuskulärer Verabreichung von Ondansetron werden innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion maximale Plasmakonzentrationen von ungefähr 25 ng/ml erreicht.

Nach der Verabreichung von Ondansetron als Suppositorium ist Ondansetron 15 bis 60 Minuten nach der Dosisgabe im Plasma nachweisbar. Die Konzentrationen steigen im Wesentlichen linear, bis normalerweise 6 Stunden nach Dosisgabe maximale Plasmakonzentrationen von 20-30 ng/ml erreicht werden. Die Plasmakonzentrationen fallen danach ab, aufgrund der fortgesetzten Aufnahme von Ondansetron jedoch mit einer langsameren Rate als nach oraler Dosisgabe. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ondansetron aus dem Suppositorium ist ungefähr 60 % und nicht geschlechtsspezifisch. Die Halbwertszeit der Eliminationsphase nach Verabreichung eines Suppositoriums wird durch die Aufnahmerate für Ondansetron und nicht die systemische Clearance bestimmt und beträgt ungefähr 6 Stunden. Frauen zeigen im Vergleich zu Männern eine geringfügig, klinisch unbedeutende, verlängerte Halbwertszeit.

Ondansetron wird nicht in hohem Maße an Proteine gebunden (70-76 %). Ondansetron wird überwiegend über einen hepatischen Metabolismus, an dem mehrere enzymatische Pfade beteiligt sind, aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert über den Urin ausgeschieden. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (der Debrisoquin-Polymorphismus) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron sind nach wiederholter Gabe unverändert.

### Besondere Patientenpopulationen

### *Geschlecht*

Geschlechtsunterschiede wurden hinsichtlich der Disposition von Ondansetron gezeigt, wobei Frauen nach einer oralen Dosis eine höhere Rate und ein höheres Ausmaß an Resorption und eine verminderte systemische Clearance und ein vermindertes Verteilungsvolumen (gewichtskorrigiert) aufweisen.

### *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 Patienten im Alter von 5 bis 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 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 gewichtsbezogenen 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 Kleinkindern 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 bei Kleinkindern im Alter von 1 bis 4 Monaten stattgefunden hat oder ob die Ursache einfach in der inhärenten Variabilität aufgrund der geringen Patientenzahl, die in dieser Altersgruppe untersucht wurde, zu sehen ist. Da Patienten im Alter von weniger als 6 Monaten bei PONV nur eine Einzeldosis erhalten, wird eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 15-60 ml/min) sind nach i.v. Verabreichung von Ondansetron sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen reduziert, wodurch es zu einer leichten, aber klinisch nicht relevanten Zunahme der Eliminationshalbwertszeit (5,4 h) kommt. In einer Studie an Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion, die eine regelmäßige Hämodialyse benötigten, war die Pharmakokinetik von Ondansetron nach intravenöser Verabreichung im Wesentlichen unverändert (bei Untersuchung zwischen den Dialyse-Sitzungen).

### *Ältere Patienten*

Frühe Phase I Studien in gesunden älteren Probanden zeigten einen leicht altersabhängigen Abfall in der Clearance und einen Anstieg der Halbwertszeit von Ondansetron. Breite inter-individuelle Streuungen ergaben jedoch eine erhebliche Überschneidung der pharmakokinetischen Parameter

zwischen jüngeren (< 65 Jahre) und älteren Probanden (≥ 65 Jahre). Es wurde kein genereller Unterschied bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen jüngeren und älteren Krebspatienten beobachtet, die in einer CINV Studie eingeschlossen waren, die eine andere Dosierungsempfehlung für ältere Patienten unterstützt hätten.

Basierend auf neueren Modellen bezüglich Ondansetron Plasmakonzentrationen und Expositions-Wirkungsstudien wird ein größerer Effekt auf die QTcF für Patienten ab einem Alter von 75 Jahren im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen vorhergesagt. Für die intravenöse Verabreichung werden spezielle Dosis-Informationen für Patienten über 65 Jahre und über 75 Jahre gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die systemische Clearance von Ondansetron stark reduziert, die Eliminationshalbwertszeit verlängert (15–32 h) und die orale Bioverfügbarkeit erreicht aufgrund des reduzierten präsystemischen Metabolismus fast 100 %. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Pharmakokinetik von Ondansetron nach Gabe als Suppositorium nicht untersucht worden.

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

Keine weiteren relevanten Daten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

- Natriumchlorid
- Citronensäure-Monohydrat
- Natriumcitrat
- Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Ondansetron Hikma darf nicht in derselben Spritze oder Infusion mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimittel gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Die verdünnten Lösungen sind bei Lagerung bei 2°C - 8°C über 24 Stunden chemisch stabil.

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

Nicht über 30°C lagern.

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

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

*Ondansetron Hikma 4 mg/2 ml Injektionslösung:*

Farblose Ampullen aus Typ-I-Glas mit OPC (One-Point-Cut) und einem Füllungsvermögen von 2 ml.

- Packungsgröße: 5 Ampullen

*Ondansetron Hikma 8 mg/4 ml Injektionslösung:*

Farblose Ampullen aus Typ-I-Glas mit OPC (One-Point-Cut) und einem Füllungsvermögen von 4 ml.

- Packungsgröße: 5 Ampullen

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

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

Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell inspiziert werden. Es sollten nur klare Lösungen verwendet werden, die praktisch frei von Partikeln sind.

Ondansetron Injektionslösung darf nicht autoklaviert werden.

*Kompatibilität mit Infusionslösungen:*

Ondansetron Hikma 4 mg/2 ml und 8 mg/4 ml Injektionslösung sollte nur den empfohlenen Infusionslösungen beigemischt werden:

- Natriumchlorid zur intravenösen Infusion BP 0,9 % (w/v)
- Glucose zur intravenösen Infusion BP 5 % (w/v)
- Mannitol zur intravenösen Infusion BP 10 % (w/v)
- Ringerlösung zur intravenösen Infusion
- Kaliumchlorid 0,3 % (w/v) und Natriumchlorid 0,9 % (w/v) zur intravenösen Infusion BP
- Kaliumchlorid 0,3 % (w/v) und Glucose 5 % (w/v) zur intravenösen Infusion BP

Nach den Regeln für Gute Pharmazeutische Praxis (Good Pharmaceutical Practice) sollten Verdünnungen von Ondansetron Hikma zur Injektion mit intravenösen Flüssigkeiten zum Zeitpunkt der Infusion zubereitet bzw. nicht länger als 24 Stunden bei 2°C – 8°C vor dem Beginn der Verabreichung aufbewahrt werden.

*Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln:*

Ondansetron kann als intravenöse Infusion in einer Dosis von 1 mg/Stunde verabreicht werden, z. B. über einen Infusionsbeutel oder eine Spritzenpumpe. Die folgenden Arzneimittel können über das Y-Stück eines Infusionsbestecks bei Ondansetron-Konzentrationen von 16 bis 160 Mikrogramm/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) zugeführt werden:

Cisplatin:

Konzentrationen von bis zu 0,48 mg/ml (z. B. 240 mg in 500 ml), verabreicht über einen Zeitraum von einer Stunde bis acht Stunden.

Carboplatin:

Konzentrationen, die den Bereich von 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (z. B. 90 mg in 500 ml bis 990 mg in 100 ml) nicht überschreiten, verabreicht über den Zeitraum von zehn Minuten bis einer 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), verabreicht mit einer Geschwindigkeit von mindestens 20 ml pro Stunde (500 ml pro 24 Stunden). Höhere

Konzentrationen von 5-Fluorouracil können eine Ausfällung von Ondansetron zur Folge haben. Die 5-Fluorouracil-Infusion kann bis zu 0,045 % (w/v) Magnesiumchlorid sowie andere Hilfsstoffe enthalten, für die eine Kompatibilität nachgewiesen wurde.

Etoposid:

Konzentrationen, im Bereich von 0,14 mg/ml bis 0,25 mg/ml (z. B. 72 mg in 500 ml bis 250 mg in 1 Liter), verabreicht über einen Zeitraum von dreißig Minuten bis einer Stunde.

Ceftazidim:

Dosen im Bereich von 250 mg bis 2000 mg, rekonstituiert mit Wasser für Injektionszwecke BP entsprechend den Empfehlungen des Herstellers (z. B. 2,5 ml für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim), sowie verabreicht als intravenöse Bolusinjektion über ungefähr fünf Minuten.

Cyclophosphamid:

Dosen im Bereich von 100 mg bis 1 g, rekonstituiert mit Wasser für Injektionszwecke BP, 5 ml pro 100 mg Cyclophosphamid, entsprechend den Empfehlungen des Herstellers und verabreicht als intravenöse Bolusinjektion über ungefähr fünf Minuten.

Doxorubicin:

Dosen im Bereich von 10-100 mg, rekonstituiert mit Wasser für Injektionszwecke BP, 5 ml pro 10 mg Doxorubicin, entsprechend den Empfehlungen des Herstellers und verabreicht als intravenöse Bolusinjektion über ungefähr fünf Minuten.

Dexamethason:

Dexamethasonnatriumphosphat 20 mg kann als langsame intravenöse Injektion über 2-5 Minuten über das Y-Stück eines Infusionsbestecks verabreicht werden, über das 8 oder 16 mg Ondansetron, verdünnt in 50-100 ml einer kompatiblen Infusionslösung über etwa 15 Minuten verabreicht wird. Die Kompatibilität von Dexamethasonnatriumphosphat und Ondansetron konnte gezeigt werden, wenn die beiden Arzneimittel über das gleiche Infusionssystem gegeben wurden. Die Konzentrationen betragen dann 32 Mikrogramm – 2,5 mg/ml für Dexamethasonnatriumphosphat und 8 Mikrogramm - 1mg/ml für Ondansetron.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó nº 8, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal

Mitvertrieb:  
Hikma Pharma GmbH  
Lochhamer Str. 13  
82152 Martinsried  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Ondansetron Hikma 4 mg/2 ml Injektionslösung: 64985.00.00  
Ondansetron Hikma 8 mg/4 ml Injektionslösung: 64986.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Juni 2006  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Dezember 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

08.2019

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig