Ondansetron Accord 2 mg/ml Injektions- oder Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Injektions- oder Infusionslösung enthält 2 mg Ondansetron (als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat).
Jede Ampulle mit 2 ml enthält 4 mg Ondansetron (als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat).
Jede Ampulle mit 4 ml enthält 8 mg Ondansetron (als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 ml Injektions- oder Infusionslösung enthält 3,62 mg Natrium als Natriumcitrat, Natriumchlorid und Natriumhydroxid.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektions- oder Infusionslösung.
Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:
Ondansetron ist angezeigt zur Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen bei zytotoxischer Chemotherapie oder Strahlentherapie sowie zur Vorbeugung und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV).
Kinder:
Ondansetron ist angezeigt zur Bekämpfung von Übelkeit und Erbrechen unter Chemotherapie bei Kindern im Alter von ≥6 Monaten.
Ondansetron ist angezeigt zur Prävention und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Neugeborenen im Alter von ≥1 Monat.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zur intravenösen oder intramuskulären Injektion oder nach Verdünnung zur intravenösen Infusion.
Anweisungen zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.
Wenn Ondansetron zur Prävention mit Chemotherapie oder Strahlentherapie einhergehender verzögerter Übelkeit und verzögertem Erbrechen bei Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern angewendet werden soll, sind von verordnenden Ärzten die gegenwärtige Praxis und die entsprechenden Leitlinien zu berücksichtigen.
Chemo- und Strahlentherapie induzierte(s) Übelkeit und Erbrechen:
Erwachsene: Das emetogene Potential der Tumorbehandlung ist abhängig von der Dosis und der Kombination der angewendeten Chemo- und Strahlentherapieschemata. Die Art der Anwendung und die Dosis von Ondansetron sollten im Bereich von 8-32 mg/Tag flexibel sein und wie im Folgenden aufgeführt gewählt werden.
Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie:
Patienten unter emetischer Chemotherapie und Radiotherapie kann Ondansetron intravenös oder intramuskulär oder über andere Darreichungsformen verabreicht werden. Dieses Arzneimittel ist jedoch ausschließlich für die Injektion oder Infusion vorgesehen.
Den meisten Patienten, die eine emetogene Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten, sollten 8 mg Ondansetron als langsame intravenöse oder als intramuskuläre Injektion oder als intravenöse Kurzinfusion über 15 Minuten direkt vor der Chemo- oder Strahlentherapie verabreicht werden, gefolgt von 8 mg oral alle 12 Stunden.
Zur Prävention von verzögertem oder prolongiertem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die orale Behandlung mit Ondansetron zusammen mit Dexamethason für bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgeführt werden. Nach einem Behandlungszyklus sollte bis zu 5 Tage lang die Ondansetron-Therapie mit anderen Darreichungsformen als einer intravenösen Gabe fortgesetzt werden.
Hoch emetogene Chemotherapie:
Bei Patienten, die eine hoch emetogene Chemotherapie, z. B. hoch dosiertes Cisplatin, erhalten, kann Ondansetron intravenös oder intramuskulär gegeben werden. In den ersten 24 Stunden einer Chemotherapie hat sich Ondansetron bei den folgenden Dosierungen als gleich wirksam erwiesen:

- Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums wird eine Einzeldosis von 8 mg Ondansetron langsam i.v. oder i.m. injiziert.
- Unmittelbar vor der Chemotherapie werden 8 mg Ondansetron langsam i.v. oder i.m. injiziert bzw. über 15 Minuten infundiert. Hieran schließen sich zwei weitere i.v. oder i.m. Dosen von 8 mg Ondansetron im Abstand von zwei bis vier Stunden an oder eine kontinuierliche intravenöse Infusion von 1 mg/Stunde bis zu einer Dauer von 24 Stunden.
- Eine einzelne intravenöse Dosis von 16 mg, verdünnt in 50-100 ml isotonischer Kochsalzlösung oder einer sonstigen kompatiblen Infusionslösung (siehe Pharmazeutische Vorsichtsmaßnahmen),

und über nicht weniger als 15 Minuten unmittelbar vor der Chemotherapie infundiert. Eine Einzeldosis von mehr als 16 mg darf nicht appliziert werden, nachdem ein Risiko für eine dosisabhängige Steigerung der Risikos für eine Verlängerung des QT-Intervalls besteht (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Die Wahl des Dosierungsschemas ist abhängig vom Schweregrad des emetogenen Effekts der Chemotherapie.

Die Wirksamkeit von Ondansetron kann durch die zusätzliche, vor der Chemotherapie durchgeführte einmalige intravenöse Gabe von 20 mg Dexamethason-Natriumphosphat verstärkt werden.

Zur Prävention von verzögertem oder prolongiertem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die orale Behandlung mit Ondansetron für bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgeführt werden.

Kinder und Jugendliche:

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen bei Kindern im Alter von ≥6 Monaten und Jugendlichen:

Zur Behandlung von durch Zytostatika verursachter Übelkeit und Erbrechen kann die Dosis anhand der Körperoberfläche (KO) oder des Körpergewichts (KG) berechnet werden – siehe unten. Dosierung nach dem KG resultiert in höheren Gesamt-Tagesdosen im Vergleich zur KO-basierten Dosierung – siehe Abschnitte 4.4 und 5.1

Ondansetron-Hydrochlorid ist mit 5%iger Dextrose-Injektionslösung oder 0,9%iger NaCl-Injektionslösung oder einer sonstigen kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) zu verdünnen und über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten i.v. zu verabreichen.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron Accord in der Prävention von Chemotherapie-induzierter verzögerter oder anhaltender Übelkeit und Erbrechen vor. Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron Accord bei Radiotherapie-induzierter verzögerter oder anhaltender Übelkeit und Erbrechen bei Kindern vor.

Dosierung nach Körperoberfläche:

Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als einzelne i.v.-Dosis von 5 mg/m^2 zu verabreichen. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Nach zwölf Stunden kann die orale Gabe eingeleitet und bis zu 5 Tage fortgesetzt werden. Siehe Tabelle 1.

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

Tabelle 1: KO-basierte Dosierung unter Chemotherapie – Kinder im Alter von ≥6 Monaten und Jugendliche

Körperoberfläche	***Tag 1***[a,b]	***Tage 2-6***[b]
<0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v., 2 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	2 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden
>0,6 m^2	5 mg/m^2 i.v., 4 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

[a] Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

[b] Die Gesamt-Tagesdosis darf die Erwachsenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Dosierung nach Körpergewicht:

Dosierung nach dem KG resultiert in höheren Gesamt-Tagesdosen im Vergleich zur KO-basierten Dosierung – siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als einzelne i.v.-Dosis von 0,15 mg/kg KG zu verabreichen. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

In Abständen von 4 Stunden können zwei weitere i.v.-Dosen verabreicht werden. Die Gesamt-Tagesdosis darf die Erwachsenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Nach zwölf Stunden kann die orale Gabe eingeleitet und bis zu 5 Tage fortgesetzt werden. Siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Gewichts-basierte Dosierung unter Chemotherapie – Kinder im Alter von ≥6 Monaten und Jugendliche

Körpergewicht	***Tag 1***[a,b]	***Tage 2-6***[b]
≤10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg KG in 4-stündigen Abständen	2 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden
>10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg KG in 4-stündigen Abständen	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

[a] Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

[b] Die Gesamt-Tagesdosis darf die Erwachsenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten: Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahren gut vertragen. Eine Anpassung der Dosis, des Dosierungsintervalls oder der Art der Anwendung ist nicht erforderlich.

Siehe auch „Spezielle Patientengruppen“.
Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV):
Prävention von PONV
Erwachsene: Zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen kann Ondansetron oral gegeben oder i.v. oder i.m. injiziert werden.
Eine Einzeldosis von 4 mg Ondansetron kann bei Einleitung der Narkose intramuskulär oder als langsame intravenöse Injektion verabreicht werden.
Bei etabliertem PONV wird eine Einzeldosis von 4 mg empfohlen, die i.m. oder als langsame i.v.-Injektion gegeben wird.
Kinder und Jugendliche:
Postoperative Übelkeit und Erbrechen bei Kindern im Alter von ≥1 Monaten und Jugendlichen.
Zur Vorbeugung gegen Übelkeit und Erbrechen nach Operationen unter Allgemeinanästhesie bei pädiatrischen Patienten kann eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg KG bis zu maximal 4 mg entweder vor, während oder nach Einleitung der Narkose langsam intravenös injiziert (über mindestens 30 Sekunden) werden.
Zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen unter Allgemeinanästhesie bei pädiatrischen Patienten kann eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg KG bis zu maximal 4 mg langsam intravenös injiziert (nicht weniger als 30 Sekunden) werden.
Es liegen keine Daten zur Anwendung von Ondansetron als Injektionslösung zur Behandlung des postoperativen Erbrechens bei Kindern unter 2 Jahren vor.
Ältere Patienten: Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron zur Vorbeugung und Behandlung von PONV bei älteren Patienten. Ondansetron wird jedoch von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.
Siehe auch „Spezielle Patientengruppen“.
Spezielle Patientengruppen
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: Eine Anpassung der Dosis, des Dosierungsintervalls oder der Art der Anwendung ist nicht erforderlich.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Die Clearance von Ondansetron ist bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion signifikant herabgesetzt und die Halbwertszeit im Serum signifikant verlängert. Bei diesen Patienten darf die Gesamt-Tagesdosis 8 mg nicht überschreiten.
Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Stoffwechsel: Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Metabolismus nicht verändert. Mithin sind nach wiederholter Gabe bei diesen Patienten keine anderen Arzneimittelspiegel als bei der Allgemeinbevölkerung zu erwarten. Eine Anpassung der Tagesdosis oder der Dosierungshäufigkeit ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ondansetron oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).
Überempfindlichkeit gegen andere selektive $5HT_3$-Rezeptorantagonisten (z. B. Granisetron, Dolasetron).
Die gleichzeitige Gabe von Apomorphin und Ondansetron ist kontraindiziert, nachdem hiernach über eine profunde Hypotonie wie auch Bewusstlosigkeit berichtet wurde.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen auch gegenüber anderen $5\text{-}HT_3$-Rezeptorantagonisten gezeigt haben.
Respiratorische Ereignisse sind symptomatisch zu behandeln und Mediziner sollten ihnen als Vorläufern von Überempfindlichkeitsreaktionen besondere Aufmerksamkeit schenken.
Selten wurde bei mit Ondansetron behandelten Patienten von vorübergehenden EKG- Veränderungen, einschließlich Verlängerungen des QT-Intervalls, berichtet. Zudem traten nach Markteinführung bei Patienten unter Ondansetron Fälle von Torsade de Pointes auf. Bei Patienten mit einem kongenitalen Long-QT-Syndrom darf Ondansetron nicht angewendet werden. Ondansetron muss mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, bei denen eine QTc- Verlängerung besteht oder sich ausbilden kann. Hierzu zählen Patienten mit Elektrolytstörungen, kongenitalem Long-QT-Syndrom oder unter anderen Arzneimitteln, die eine QT-Verlängerung nach sich ziehen. Vorsicht ist folglich geboten bei Patienten mit kardialen Rhythmus- oder Überleitungsstörungen, Patienten unter Behandlung mit Antiarrhythmika oder beta-adrenergen Blockern und bei Patienten mit klinisch erheblichen Elektrolytstörungen.
Eine Hypokaliämie und eine Hypomagnesiämie sollten vor Verabreichung von Ondansetron korrigiert werden.
In Anwendungsbeobachtungen wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiven Serotonin- Wiederaufnahmehemmern

(SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SNRI)) das Auftreten eines Serotonin-Syndroms (einschließlich veränderter Geisteszustand, autonome Instabilität und neuromuskuläre Anomalitäten) berichtet. Wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch gerechtfertigt ist, wird eine entsprechende Beobachtung des Patienten empfohlen.
Da Ondansetron bekanntermaßen die Darmpassage verlängert, müssen Patienten mit Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion nach der Anwendung überwacht werden.
Bei Patienten mit adenotonsillaren chirurgischen Eingriffen kann die Prävention von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron okkulte Blutungen maskieren. Daher müssen Patienten nach Anwendung von Ondansetron sorgfältig überwacht werden.
Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mmol (oder 57,9 mg) Natrium pro maximaler Tagesdosis von 32 mg, was bei Patienten unter einer salzarmen Diät berücksichtigt werden sollte.
Kinder und Jugendliche:
Kinder und Jugendliche unter Behandlung mit Ondansetron und hepatotoxischen Chemotherapeutika müssen engmaschig auf Beeinträchtigungen der Leberfunktion überwacht werden.
Durch Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen:
Wird die Dosis auf der Grundlage mg/kg KG berechnet und werden drei Dosen in 4-stündigen Abständen verabreicht, dann wird die Gesamt-Tagesdosis höher liegen, als wenn die Gabe in einer Einzeldosis von 5 mg/m^2 besteht, gefolgt von einer oralen Dosis. Es wurden keine klinischen Studien zu einem Vergleich der Wirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Behandlungspläne durchgeführt. Ein studienübergreifender Vergleich verweist auf ähnliche Wirksamkeit der beiden Behandlungen – siehe Abschnitt 5.1

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Ondansetron auf andere Arzneimittel
Es gibt keine Hinweise darauf, dass Ondansetron die Metabolisierung von anderen Arzneimitteln, mit denen es üblicherweise gleichzeitig verabreicht wird, induziert oder hemmt. In spezifischen Studien ergaben sich keine Wechselwirkungen zwischen Ondansetron und Alkohol, Temazepam, Furosemid, Tramadol, Morphin, Lidocain, Propofol, Alfentanil oder Thiopental.
Tramadol
Daten aus klein angelegten Studien verweisen darauf, dass Ondansetron den analgetischen Effekt von Tramadol herabsetzen kann.
Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ondansetron
Ondansetron wird über mehrere Isoenzyme des hepatischen Cytochrom-P450-Systems verstoffwechselt: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Bedingt durch die verschiedenen Enzyme, die an der Verstoffwechselung von Ondansetron beteiligt sein können, wird die Inhibierung oder verminderte Aktivität eines Enzyms (z. B. genetisch bedingter CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert und sollte einen nur geringen oder nicht signifikanten Einfluss auf die Gesamt-Clearance oder die erforderliche Dosis von Ondansetron ausüben.
Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin: Bei Patienten, die mit potenten CYP3A4-Induktoren (Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) behandelt wurden, waren die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Blutspiegel herabgesetzt.
Apomorphin: Die gleichzeitige Gabe von Apomorphin und Ondansetron ist kontraindiziert, nachdem hiernach über eine profunde Hypotonie wie auch Bewusstlosigkeit berichtet wurde [siehe Abschnitt 4.3].
Die Anwendung von Ondansetron mit das QT-Intervall verlängernden Wirkstoffen kann in einer zusätzlichen Verlängerung dieses Intervalls resultieren. Das Arrhythmierisiko kann durch die gleichzeitige Gabe von Ondansetron und kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthracycline wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzimab), Antibiotika (wie Erythromycin oder Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablocker (wie Atenolol oder Timolol)) heraufgesetzt werden.
In Anwendungsbeobachtungen wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRI und SNRI) das Auftreten eines Serotonin-Syndroms (einschließlich veränderter Geisteszustand, autonome Instabilität und neuromuskuläre Anomalitäten) berichtet. (Siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Sicherheit von Ondansetron während der menschlichen Schwangerschaft wurde nicht ermittelt. Die Bewertung von tierexperimentellen Studien ergab keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Embryo oder Fetus, den Gestationsverlauf und die präwie auch postnatale Entwicklung. Nachdem tierexperimentelle Studien nicht immer das Ansprechen des Menschen vorhersagen können, wird die Anwendung von Ondansetron in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Sollte die Gabe von Ondansetron absolut notwendig sein, muss die Verschreibung

an Schwangere mit Vorsicht erfolgen. Dies gilt insbesondere für das erste Trimester. Es ist eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Abwägung durchzuführen.

Stillzeit

Durchgeführte Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron bei laktierenden Tieren in die Muttermilch übergeht. Folglich wird empfohlen, dass mit Ondansetron behandelte Mütter nicht stillen.

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

Ondansetron Accord 2 mg/ml hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden unten anhand der Systemorganklasse und Häufigkeit angeführt. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Häufigkeitsangaben sind Schätzwerte für die nach Indikation und Formulierung empfohlenen Ondansetron-Standarddosen.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen, manchmal schwer, einschließlich Anaphylaxie. Eine Anaphylaxie kann zum Tod führen.

Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere selektive $5HT_3$-Antagonisten wurde auch eine Kreuzallergie beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Krampfanfälle Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidale Reaktionen wie Dystonie, Crisis oculogyris, Dyskinesie) ohne eindeutigen Hinweis auf anhaltende klinische Folgeerscheinungen.

Selten: Schwindel während der schnellen i.v.-Gabe, der in den meisten Fällen durch eine Verlängerung der Infusionszeit verhindert werden kann.

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z. B. verschwommenes Sehen) während der schnellen intravenösen Injektion.

Sehr selten: Vorübergehende Blindheit überwiegend bei i.v.-Verabreichung.

In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildete sich die Erblindung innerhalb von 20 Minuten zurück. Die meisten Patienten wurden mit Chemotherapeutika behandelt, einschließlich Cisplatin. Als Ursache für einige der berichteten Fälle von vorübergehender Blindheit wurde ein kortikaler Ursprung mitgeteilt.

Herzerkrankungen

Selten: Vordringlich nach der i.v.-Gabe von Ondansetron wurden vorübergehende Veränderungen im EKG beobachtet, einschließlich einer Verlängerung des QT-Inter-valls (einschießlich Torsade de Pointes).

Gelegentlich: Arrhythmien, Thoraxschmerzen mit oder ohne Senkung des ST-Segments, Bradykardie, Thoraxschmerzen und Arrhythmien können in einzelnen Fällen einen tödlichen Ausgang nehmen.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl oder Flushing.

Gelegentlich: Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation.

Ondansetron verlängert bekanntermaßen die Darmpassage und kann bei einigen Patienten zu Obstipation führen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatische Erhöhung der Werte bei Leberfunktionstests.

Diese Ereignisse wurden am häufigsten bei Patienten beobachtet, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Es können Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Ausschlag, Urtikaria, Juckreiz) auftreten, die sich in manchen Fällen entlang der Vene ausdehnen können.

Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen war mit dem bei Erwachsenen beobachteten 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 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at/ anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zeichen und Symptome

Über die Auswirkungen einer Überdosierung von Ondansetron ist bislang nur wenig bekannt. Im überwiegenden Teil der Fälle waren die Symptome ähnlich wie diejenigen, die bereits für Patienten unter den empfohlenen Dosierungen mitgeteilt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die gemeldeten Manifestationen bestanden in Sehstörungen, schwerer Obstipation, Hypotonie und in einer vasovagalen Episode mit vorübergehendem AV-Block zweiten Grades.

Behandlung

In allen Fällen klangen alle Erscheinungen vollständig ab. Es gibt kein spezifisches Antidot für Ondansetron. Im Falle einer vermuteten Überdosierung ist eine geeignete symptomatische und unterstützende Therapie angezeigt.

Die Verwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Ondansetron-Überdosierung wird nicht empfohlen, da davon ausgegangen werden muss, dass die Patienten aufgrund der antiemetischen Wirkung von Ondansetron auf Ipecacuanha nicht ansprechen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC Code:- A04:Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit.

ATC Gruppe:- A04AAO 1 Serotonin-5HT_{3-}-Antagonist

Ondansetron ist ein potenter, hoch selektiver 5-HT_3-Rezeptorantagonist.

Der genaue Wirkmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und Strahlentherapie können die Freisetzung von 5-HT im Dünndarm und durch die Aktivierung afferenter Vagusnerven über 5-HT_3-Rezeptoren einen Brechreflex auslösen. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung afferenter Vagusnerven kann auch zu einer Freisetzung von 5-HT in der Area postrema am Boden des 4. Ventrikels führen, was ebenfalls über einen zentralen Mechanismus Erbrechen provozieren kann. Mithin beruht die Wirkung von Ondansetron in der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei zytotoxischer Chemotherapie und bei Strahlentherapie wahrscheinlich auf einer Antagonisierung der 5-HT_3-Rezeptoren auf Neuronen, die sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem angetroffen werden. Ebenfalls nicht bekannt ist der Wirkmechanismus bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen, möglicherweise bestehen jedoch Gemeinsamkeiten mit demjenigen, durch den Übelkeit und Erbrechen unter Zytostatika-Behandlung hervorgerufen werden.

In einer pharmakopsychologischen Studie mit Probanden besaß Ondansetron keine sedierende Wirkung.

Die Prolaktinkonzentrationen im Plasma werden durch Ondansetron nicht verändert.

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

Die Wirkung von Ondansetron auf das QTc-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo- und Verum-kontrollierten (Moxifloxacin) Crossover-Studie an 58 gesunden männlichen und weiblichen Probanden bewertet.. Ondansetron wurde in Dosen von 8 mg und 32 mg über 15 Minute hinweg i.v. verabreicht. Bei der höchsten untersuchten Dosis von 32 mg lag die maximale mittlere Differenz (Obergrenze des 90%igen CI) zwischen QTcF und Placebo nach Baseline-Korrektur bei 19,6 (21,5) msec. Für die untersuchte niedrigere Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere Differenz (Obergrenze des 90%igen CI) zwischen QTcF und Placebo nach Baseline-Korrektur bei 5,8 (7,8) msec. Keiner der QTcF-Messwerte betrug bei dieser Studie mehr als 480 msec und keine der QTcF-Verlängerungen war länger als 60 msec. Die elektrokardiographisch bestimmten PR- oder QRS-Intervalle ergaben keine signifikanten Veränderungen.

Kinder und Jugendliche:

Durch Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei der Kontrolle der durch eine Tumor-Chemotherapie hervorgerufenen Emesis und Übelkeit wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren bewertet ($S3AB_3006$). An den Tagen der Chemotherapie wurden Patienten behandelt mit: Entweder Ondansetron, 5 mg/m^2 KO i.v. + nach 8-12 h Ondansetron, 4 mg p.o., oder Ondansetron, 0,45 mg/kg KG i.v. + nach 8-12 h Placebo p.o. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 3 Tage lang 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich. Die vollständige Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie betrug 49% (5 mg/m^2 KO i.v. + Ondansetron, 4 mg p.o.) und 41% (0,45 mg/kg KG i.v. + Placebo p.o.). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 3 Tage lang 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen fand sich keine Differenz bei der Gesamtinzidenz oder der Beschaffenheit unerwünschter Ereignisse.

Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudie (S3AB4003) mit 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren wies eine komplette Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie bei 73% der Patienten nach, wenn Ondansetron bei einer Dosis von 5 mg/m^2 KO i.v. zusammen mit 2-4 mg Dexamethason p.o. verabreicht wurde, und bei 71% der Patienten, wenn Ondansetron als Sirup bei einer Dosis von 8 mg + 2-4 mg Dexamethason p.o. an den Tagen der zytotoxischen Behandlung gegeben wurde. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 2 Tage lang 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich. Zwischen den beiden Behandlungsgruppen fand sich keine Differenz bei der Gesamtinzidenz oder der Beschaffenheit unerwünschter Ereignisse.
In einer offenen, nicht vergleichenden Prüfung (S3A40320) mit einem Behandlungsarm wurde die Wirksamkeit von Ondansetron bei 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten untersucht. Alle Kinder wurden mit drei i.v.-Dosen Ondansetron von 0,15 mg/kg KG behandelt, die 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und danach vier und acht Stunden nach der ersten Dosis verabreicht wurden. Bei 56% der Patienten wurde eine vollständige Kontrolle der Emesis erreicht. Eine weitere offene, nicht vergleichende und einarmige Studie befasste sich mit der Wirksamkeit einer i.v.-Dosis Ondansetron von 0,15 mg/kg KG, gefolgt von zwei Ondansetron-Dosen von 4 mg bei Kindern im Alter von <12 Jahren und von 8 mg bei Kindern von ≥12 Jahren (Gesamtzahl: n=28 Kinder). Bei 42% der Patienten wurde eine vollständige Kontrolle der Emesis erreicht.

Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron bei der PONV-Prävention wurde in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten (postkonzeptuelles Alter ≥44 Wochen, Gewicht ≥3 kg) untersucht. Für die Prüfungsteilnehmer war ein effektiver chirurgischer Eingriff unter Allgemeinanästhesie geplant und sie wiesen einen ASA-Status von ≤III auf. Innerhalb von fünf Minuten nach Einleiten der Narkose wurde eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg KG verabreicht. Der Anteil der Studienteilnehmer, bei denen während der 24-stündigen Bewertungsphase (ITT) mindestens eine emetische Episode auftrat, lag bei Patienten unter Placebo höher als bei den mit Ondansetron behandelten Patienten (28% versus 11%; p<0,0001).
In vier doppelblinde placebokontrollierte Studien wurden 1469 Patienten und Patientinnen (Alter 2 bis 12 Jahre) einbezogen, die eine Allgemeinanästhesie erhielten. Patienten wurden randomisiert auf intravenöse Einzeldosen von Ondansetron (0,1 mg/kg KG bei Kindern mit 40 kg oder weniger, 4 mg bei Kindern mit mehr als 40 kg; Anzahl der Patienten = 735) oder Placebo (Anzahl der Patienten = 734). Das Prüfpräparat wurde unmittelbar vor oder nach Einleiten der Narkose über mindestens 30 Sekunden hinweg verabreicht. Ondansetron erwies sich als signifikant wirksamer als Placebo beim Verhindern von Übelkeit und Erbrechen. In Tabelle 3 werden die Resultate dieser Studien zusammengefasst.

Tabelle 3 Prävention und Behandlung von PONV bei Kindern – Ansprechen auf die Behandlung über 24 Stunden hinweg

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 Episoden von Emesis, Rescue-Therapie oder Ausscheiden

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben nach Gabe mehrere Dosen unverändert.
Es wurde keine direkte Beziehung zwischen Plasmakonzentration und antiemetischer Wirkung etabliert.

Resorption

Ondansetron wird nach oraler Gabe passiv und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und unterliegt einem First-pass-Metabolismus (die Bioverfügbarkeit beträgt circa 60%). Die Spitzenkonzentration im Plasma von etwa 30 ng/ml wird etwa 1,5 Stunden nach Einnahme von 8 mg Ondansetron erreicht. Der Anstieg der systemischen Ondansetron-Exposition verläuft bei Dosierungen über 8 mg überproportional, was eine gewisse Minderung des First-pass-Metabolismus bei höheren oralen Dosen widerspiegeln kann. Die orale Bioverfügbarkeit ist bei Vorliegen von Nahrung geringfügig erhöht, bleibt jedoch durch Antacida unbeeinflusst.
Studien mit älteren gesunden Probanden zeigten geringfügige, allerdings klinisch insignifikante und altersbezogene Steigerungen bei der oralen Bioverfügbarkeit (65%) und Halbwertzeit (fünf Stunden) von Ondansetron. Bei der Verfügbarkeit von Ondansetron wurden Geschlechtsunterschiede nachgewiesen, wobei Frauen nach einer oralen Dosis eine höhere Geschwindigkeit und ein größeres Ausmaß der Resorption zeigen, sowie eine herabgesetzte systemische Clearance und ein geringeres

Verteilungsvolumen (gewichtsadjustiert).
Nach i.v.-Infusion von 4 mg Ondansetron über 5 Minuten werden im Plasma Spitzenkonzentrationen von etwa 65 ng/ml erreicht. Nach der intramuskulären Gabe von Ondansetron werden innerhalb von 10 Minuten der Injektion Spitzenkonzentrationen von circa 25 ng/ml im Plasma nachgewiesen.

Verteilung

Die Verfügbarkeit von Ondansetron nach oraler, intramuskulärer und intravenöser Gabe ist vergleichbar bei einer terminalen Halbwertszeit von annähernd 3 Stunden und einem Steady-State-Volumen von etwa 140 l. Eine gleichwertige systemische Exposition wird nach i.m.- und i.v-Applikation von Ondansetron erreicht.
Ondansetron zeigt eine lediglich moderate Proteinbindung (70 – 76%).

Metabolismus

Die Clearance von Ondansetron aus dem systemischen Kreislauf erfolgt anhand der hepatischen Verstoffwechselung über multiple enzymatische Wege. Das pharmakokinetische Verhalten von Ondansetron wird durch einen Mangel des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) nicht beeinflusst.

Ausscheidung

Weniger als 5% der resorbierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt circa 3 Stunden.
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron sind bei Mehrfachdosierung unverändert.

Spezielle Patientengruppen

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

Bei Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten (n=19), die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden, verlief die gewichtsnormalisierte Clearance um circa 30% langsamer als bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten (n=22), war jedoch mit derjenigen von Patienten zwischen 3 und 12 Jahren vergleichbar. Für die Patientengruppe von 1 bis 4 Monaten wurde eine Halbwertszeit von durchschnittlich 6,7 Stunden im Vergleich zu 2,9 Stunden bei Patienten im Altersbereich von 5 bis 24 Monaten und von 3 bis 12 Jahren mitgeteilt. Die Differenzen bei den pharmakokinetischen Parametern in der Patientenpopulation von 1 bis 4 Monaten können teilweise durch den höheren Prozentsatz an Körperwasser bei Neugeborenen und Kleinkindern sowie durch ein höheres Verteilungsvolumen für wasserlösliche Arzneimittel wie Ondansetron erklärt werden.
Bei Kindern im Alter zwischen 3 und 12 Jahren, die einer elektiven Operation unter Allgemeinanästhesie unterzogen wurden, waren im Vergleich zu Erwachsenen die absoluten Werte sowohl für die Clearance als auch das Verteilungsvolumen von Ondansetron reduziert. Beide Parameter stiegen auf lineare Weise mit dem Körpergewicht an und ab dem Alter von 12 Jahren näherten sich die Werte denjenigen für junge Erwachsene an. Erfolgte eine Normalisierung der Werte für Clearance und Verteilungsvolumen, dann waren die Werte dieser Parameter für die verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Auf dem Körpergewicht basierende Dosierung erbringt eine Kompensation für altersbezogene Veränderungen und eine effektive Normalisierung der systemischen Exposition pädiatrischer Patienten.
Nach der intravenösen Gabe von Ondansetron an 428 Prüfungsteilnehmer (Karzinompatienten, OP Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren wurde eine Analyse der Populationspharmakokinetik durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse war die systemische Aussetzung (AUC) zu Ondansetron nach der oralen oder i.v.-Applikation bei Kindern und Jugendlichen derjenigen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurde – mit Ausnahme von Säuglingen im Alter 1 bis 4 Monaten. Das Volumen stand zum Alter in Beziehung und lag bei Erwachsenen niedriger als bei Säuglingen und Kindern. Die Clearance stand mit dem Körpergewicht, nicht aber mit dem Lebensalter in Beziehung – mit Ausnahme von Säuglingen zwischen 1 bis 4 Monaten. Angesicht der kleinen Zahl der in dieser Altersgruppe untersuchten Prüfungsteilnehmer lässt sich nur schwer schlussfolgern, ob bei Säuglingen von 1 bis 4 Monaten ein zusätzlicher, altersbezogener Rückgang bei der Clearance auftrat oder ob es sich lediglich um eine inhärente Variabilität handelte. Nachdem PONV bei Patienten im Alter von weniger als 6 Monaten nur mit einer Einzeldosis behandelt wird, sollte eine verminderte Clearance wahrscheinlich keinen klinischen Stellenwert haben.

Ältere Patienten

Studien mit gesunden älteren Probanden zeigten leichte altersbezogene Anstiege von Bioverfügbarkeit (65%) und Halbwertszeit (5 Stunden).
Spezifische Studien zu älteren Patienten oder Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion waren auf die intravenöse und orale Gabe begrenzt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mittelschwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von 15-60 ml/min) sind nach der i.v.-Gabe von Ondansetron sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen herabgesetzt. Dies resultiert in einer geringfügigen, klinisch jedoch nicht erheblichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit (5,4 h). Nach einer Studie mit schwer niereninsuffizienten, hämodialysepflichtigen Patienten (Untersuchungen zwischen Dialysesitzungen) verlief

nach der i.v.-Gabe die Pharmakokinetik von Ondansetron grundlegend unverändert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Nach der oralen, i.v. und i.m. Applikation an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich herabgesetzt – bei verlängerten Eliminations-Halbwertszeiten (15-32 h) und einer durch die reduzierte präsystemische Verstoffwechselung bedingten oralen Bioverfügbarkeit, die sich 100% annähert. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Pharmakokinetik von Ondansetron nach Gabe als Suppositorium nicht bewertet worden.

Geschlechtsspezifische Differenzen

Bei der Verfügbarkeit von Ondansetron wurden Geschlechtsunterschiede nachgewiesen, wobei Frauen nach einer oralen Dosis eine höhere Geschwindigkeit und ein größeres Ausmaß der Resorption zeigen, sowie eine herabgesetzte systemische Clearance und ein geringeres Verteilungsvolumen (gewichtsadjustiert).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigten keine besonderen Gefährdungen für den Menschen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Applikation, Genotoxizität und karzinogenem Potential.

Ondansetron und seine Metaboliten akkumulieren in der Ratte in einem Milch-Plasma-Verhältnis von 5,2 zu 1.

Eine Studie an geklonten Ionenkanälen menschlicher Herzzellen hat gezeigt, dass Ondansetron das Potential zur Beeinflussung der kardialen Erregungsrückbildung durch die Blockade der HERG-Kaliumkanäle besitzt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung), Salzsäure, konzentriert (zur pH-Einstellung), Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 3 Jahre.

Injektionslösung

Nach dem Öffnen sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden.

Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität der Lösung nach Verdünnung mit den in Abschnitt 6.6 angegebenen Lösungen wurde für einen Zeitraum von 7 Tagen bei 25 °C und 2 bis 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Lösung sofort verwendet werden. Falls eine sofortige Verwendung nicht vorgesehen ist, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Normalerweise dürfen 24 Stunden bei 28°C nicht überschritten werden, es sei denn, die Zubereitung fand unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus Klarglas, Typ I/Braunglasampullen

2 ml:

Packungsgrößen:

Karton mit 10 Ampullen.

Karton mit 5 Ampullen.

4 ml:

Packungsgrößen:

Karton mit 10 Ampullen.

Karton mit 5 Ampullen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Die Lösung darf nicht autoklaviert werden.

Ondansetron Accord darf nur mit den empfohlenen Infusionslösungen gemischt werden:

Natriumchlorid-Lösung zur intravenösen Infusion, BP, 0,9% w/v
Glucose-Lösung zur intravenösen Infusion, BP, 5% w/v
Mannitol-Lösung zur intravenösen Infusion, BP, 10% w/v
Ringer-Lösung zur intravenösen Infusion
Kaliumchlorid-Lösung 0,3% w/v und Natriumchlorid-Lösung 0,9% w/v zur intravenösen Infusion
Kaliumchlorid-Lösung 0,3% w/v und Glucose-Lösung, BP, 5% w/v zur intravenösen Infusion
Die Stabilität von Ondansetron Accord nach Verdünnung mit den empfohlenen Infusionslösungen wurde bei Konzentrationen von 0,016 mg/ml und 0,64 mg/ml nachgewiesen.
Es wurden Kompatibilitätsprüfungen durchgeführt mit Infusionsbeuteln und -besteck aus Polyvinylchlorid, mit Polyethylen-Infusionsbeuteln, Glasampullen Typ 1 und Polypropylen-Spritzen. Verdünnungen von Ondansetron Accord in 10% Mannitol-, Ringer-Injektionslösung, 0,3% Kaliumchlorid- und 0,9% Natriumchlorid-Injektionslösung, 0,3% Kaliumchlorid- und 5% Dextrose-Injektionslösung, 0,9% Natriumchlorid- und 5% Glucose-Injektionslösung sind nachweislich stabil in Polyvinylchlorid-Infusionsbeuteln und -bestecken, Polyethylen-Infusionsbeuteln, Glasbehältnissen vom Typ 1 und in Polypropylen-Spritzen.
Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln: Ondansetron Accord kann anhand einer i.v.-Infusion unter Nutzung von 0,9% Natriumchlorid- und 5% Dextrose-Injektionslösung bei 1 mg/Stunde, z. B. aus einem Infusionsbeutel oder über eine Spritzenpumpe, verabreicht werden. Die folgenden Substanzen können über das Y-Stück eines Bestecks für die Ondansetron-Verabreichung bei Konzentrationen von Ondansetron von 16 bis 160 Mikrogramm/ml (z. B. 8 mg/500 ml beziehungsweise 8 mg/50 ml) zugeführt werden:
Cisplatin: Konzentrationen bis zu 0,48 mg/ml (240 mg in 500 ml) mit einer Infusionsdauer von 1 bis 8 Stunden.
Carboplatin: Konzentrationen von 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (90 mg in 500 ml bis 990 mg in 100 ml) mit einer Infusionsdauer von 10 Minuten bis zu 1 Stunde.
Etoposid: Konzentrationen von 0,14 mg/ml bis 0,25 mg/ml (72 mg in 500 ml bis 250 mg in 1 Liter) mit einer Infusionsdauer von mehr als 30 Minuten bis zu 1 Stunde.
Ceftazidim: In Wasser für Injektionszwecke laut Herstelleranweisung angesetzte Dosen im Bereich von 250 mg bis 2000 mg (2,5 ml für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim) und Gabe als i.v.-Bolusinjektion über circa 5 Minuten.
Cyclophosphamid: Dosen im Bereich von 100 mg bis 1 g, in 5 ml Wasser für Injektionszwecke je 100 mg Cyclophosphamid laut Herstelleranweisung angesetzt, und Gabe als i.v.-Bolusinjektion über circa 5 Minuten.
Doxorubicin: Dosen im Bereich von 10 – 100 mg, in 5 ml Wasser für Injektionszwecke je 10 mg Doxorubicin laut Herstelleranweisung angesetzt, und Gabe als i.v.-Bolusin-jektion über circa 5 Minuten.
Dexamethason: Dexamethason-Natriumphosphat, 20 mg, kann als langsame i.v.-Injektion von 2 bis 5 Minuten Dauer über das Y-Stück eines Infusionsbestecks gegeben werden, das über circa 15 Minuten eine Ondansetron-Dosis von 8 oder 16 mg abgibt, die in 50 – 100 ml einer kompatiblen Infusionslösung angesetzt wurde. Es wurde die Kompatibilität zwischen Dexamethason-Natriumphosphat und Ondansetron nachgewiesen, was die Verabreichung dieser Wirkstoffe über das gleiche Infusionsbesteck bei Konzentrationen unterstützt, die 32 Mikrogramm – 2,5 mg/ml für Dexamethason-Natriumphosphat und 8 Mikrogramm – 0,75 mg/ml für Ondansetron entsprechen.
Die Lösung muss vor der Verabreichung und nach dem Verdünnen einer Sichtprüfung unterzogen werden. Nur klare und praktisch partikelfreie Lösungen dürfen verwendet werden.
Verdünnte Lösungen sind lichtgeschützt aufzubewahren.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummer

1–30240

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

31. März 2011

10. Stand der Information

Juli 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.