

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron EVER Pharma 2 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Ondansetron als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat.

Jede Ampulle mit 2 ml enthält 4 mg Ondansetron.
Jede Ampulle mit 4 ml enthält 8 mg Ondansetron

1 ml Injektionslösung enthält 3,6 mg Natrium als Natriumcitrat (Ph.Eur.) und Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung
Durchsichtige und klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Ondansetron EVER Pharma ist zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen infolge einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer Bestrahlung sowie zur Prävention und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach einer Operation (PONV) angezeigt.

Kinder und Jugendliche

Ondansetron EVER Pharma ist zur Behandlung von durch Chemotherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei Kindern ab sechs Monaten und zur Prävention und Behandlung von PONV bei Kindern ab einem Monat indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Chemotherapie und Strahlentherapie:

Erwachsene

Das emetogene Potential einer Krebstherapie ist von der Dosierung und Kombination der eingesetzten Chemo- und Strahlentherapie-Schemata abhängig.

Die Verabreichungsrouten und die Ondansetron-Dosen sollten flexibel im Bereich von 8 bis 32 mg pro Tag und wie im Folgenden angegeben gewählt werden.

Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie:

Für Patienten, die eine emetogene Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten, kann Ondansetron entweder durch intravenöse oder andere Verabreichungswege gegeben werden, dieses Produkt ist jedoch nur für die intravenöse Anwendung vorgesehen.

Die empfohlene intravenöse Dosis von Ondansetron ist 8 mg, verabreicht als langsame Injektion oder als Infusion über 15 Minuten unmittelbar vor der Behandlung, gefolgt von der Behandlung mit nicht-intravenösen Dosierungsformen.

Die Behandlung mit anderen Dosierungsformen als intravenös wird empfohlen, um während der ersten 24 Stunden gegen verspätete oder verlängerte Emesis zu schützen.

Hochemetogene Chemotherapie:

Für Patienten, die eine hochemetogene Chemotherapie erhalten, z.B. Hochdosis-Cisplatin, hat sich Ondansetron in den folgenden Dosisschemata über die ersten 24 Stunden der Chemotherapie als gleichermaßen wirksam erwiesen:

- Bei hochemetogener Chemotherapie kann eine Einzeldosis von 8-16 mg 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 (Siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).
- 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.

Die Auswahl des Dosisregimes sollte durch die Schwere der Emese bestimmt 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.

Zur Vorbeugung von verzögertem oder verlängertem Erbrechen innerhalb der ersten 24 Stunden wird die orale oder rektale Behandlung (möglicherweise nicht in allen Ländern verfügbar) über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen nach Behandlungsbeginn empfohlen.

Kinder und Jugendliche

CINV bei Kindern im Alter von ≥ 6 Monaten und bei Jugendlichen

Die Dosis bei CINV kann basierend auf der Körperoberfläche (KOF) oder dem Gewicht berechnet werden – siehe weiter unten.

Eine auf dem Gewicht basierende Dosierung resultiert in höheren Gesamttagesdosen verglichen mit

einer auf der KOF basierenden Dosierung (Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron EVER Pharma Injektionslösung sollte in einer 5 % Dextroselösung oder einer 0,9 % Kochsalzlösung oder in einer anderen kompatiblen Infusionsflüssigkeit verdünnt werden (siehe Abschnitt 6.6) und über nicht weniger als 15 Minuten intravenös infundiert werden.

Es gibt keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien über die Anwendung von Ondansetron bei der Vorbeugung von verzögertem oder verlängertem CINV. Es gibt keine Daten aus kontrollierten

Studien über die Anwendung von Ondansetron bei Kindern bei Übelkeit und Erbrechen, die durch Strahlentherapie induziert wurden.

Dosierung anhand der KOF:

Ondansetron sollte direkt vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 5 mg/m² verabreicht werden. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Eine orale Dosisgabe kann zwölf Stunden später beginnen und kann für bis zu 5 Tage fortgesetzt werden (Tabelle 1).

Die Gesamttagesdosis darf die Erwachsenenendosis 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 5.2).

Ondansetron EVER Pharma sollte unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht 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 1: Dosisfindung mittels BSA bei Chemotherapie - Kinder ab sechs Monate und Jugendliche

Körperoberfläche	Tag 1 ^{a, b}	Tag 2 bis 6 ^b
<0,6 m ²	5 mg/m ² i. v. 2 mg als Saft nach zwölf Stunden	2 mg als Saft alle zwölf Stunden
>0,6 m ²	5 mg/m ² i. v. 4 mg als Saft oder Tabletten nach zwölf Stunden	4 mg als Saft oder Tabletten alle zwölf Stunden

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Tagesdosis darf die Erwachsenenendosis 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 ^{a, b}	Tag 2 bis 6 ^b
≤10 kg	Bis zu 3 Gaben von 0,15 mg/kg im Abstand von vier Stunden	2 mg als Saft oder Tabletten alle zwölf Stunden
>10 kg	Bis zu 3 Gaben von 0,15 mg/kg im Abstand von vier Stunden	4 mg als Saft oder Tabletten alle zwölf Stunden

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Tagesdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Bestimmte Patientengruppen:

Ältere Patienten

Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahren gut vertragen. Eine Änderung von Dosierung, Verabreichungshäufigkeit oder Verabreichungsrouten ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Anpassung der Dosis, der Dosierungshäufigkeit oder Änderung des Verabreichungsweges 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 nicht überschritten werden.

Bitte beachten Sie auch „Bestimmte Patientengruppen“ für Dosierungsanpassungen oder andere dosierungsbezogene Informationen in bestimmten Patientengruppen (ältere Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, Patienten mit Leberfunktionsstörungen und Patienten mit schlechtem Spartein/Debrisoquin-Stoffwechsel).

Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen (PONV)

Erwachsene:

Ondansetron EVER Pharma kann durch intramuskuläre oder langsame intravenöse Injektion bei Einleitung der Anästhesie als Einzeldosis von 4 mg verabreicht werden.

Zur Behandlung von bestehender PONV wird die Gabe einer einzelnen Dosis von 4 mg durch intramuskuläre oder langsame intravenöse Injektion empfohlen.

Kinder und Jugendliche

PONV bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat und Jugendlichen:

Zur Prophylaxe von PONV bei Kindern und Jugendlichen, die unter Vollnarkose operiert werden, kann eine Einzeldosis Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (nicht weniger als 30 Sekunden) mit einer Dosierung von 0,1 mg/kg bis zu einem Maximum von 4 mg entweder vor oder nach Einleitung der Narkose gegeben werden.

Zur Behandlung von PONV bei Kindern und Jugendlichen, die unter Vollnarkose operiert wurden, kann eine Einzeldosis Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (nicht weniger als 30 Sekunden) mit einer Dosierung von 0,1 mg/kg bis zu einem Maximum von 4 mg gegeben werden.

Es bestehen keine Daten zur Anwendung von Ondansetron zur Behandlung postoperativen Erbrechens bei Kindern unter zwei Jahren.

Bestimmte Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Erfahrungen mit Ondansetron in der Prophylaxe/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

Es ist keine Anpassung der Dosis, der Dosierungshäufigkeit oder Änderung des Verabreichungsweges 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 führt eine wiederholte Dosisgabe bei diesen Patienten nicht zu anderen Wirkstoffspiegeln als bei der übrigen Bevölkerung. Es ist keine Änderung der Tagesdosis oder der Dosierungshäufigkeit erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ondansetron oder andere selektive 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (z.B. Granisetron, Dolasetron) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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.

Selten wurden vorübergehende EKG-Veränderungen einschließlich der QT-Intervallverlängerung bei Patienten mit Ondansetron berichtet. Außerdem wurden bei Patienten, die Ondansetron erhielten, in der Post-Marketing-Spontanberichterstattung 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 QT_c-Zeit aufweisen oder bei denen sich eine verlängerte QT_c-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 (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Veränderungen) wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiven Serotoninwiederauf-

nahme-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.

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mmol (57,5 mg) Natrium pro maximaler Tagesdosis von 32 mg. Dies muss von Patienten berücksichtigt werden, die eine natriumarme Diät einhalten.

Kinder und Jugendliche

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

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV)

Beim Berechnen der Dosis auf einer mg/kg-Basis und beim Verabreichen von drei Dosen in 4-Stunden-Intervallen ist die Gesamttagesdosis höher als bei Gabe einer Einzeldosis von 5 mg/m² gefolgt von einer oralen Dosis. Die Vergleichswirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Dosisregime wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Ein Vergleich zwischen Studien zeigt eine ähnliche Wirksamkeit für beide Regime (Abschnitt 5.1).

Ondansetron ist nicht für die Prävention und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern nach intra-abdominaler Operation indiziert.

Bei Patienten, die mit Ondansetron behandelt wurden, wurden Fälle von myokardialer Ischämie berichtet. Bei einigen Patienten, insbesondere im Rahmen einer intravenösen Gabe, traten die Symptome unmittelbar nach der Verabreichung von Ondansetron auf. Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome einer myokardialen Ischämie aufmerksam gemacht werden.

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, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lidocain, Thiopental oder Propofol 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 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 die QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln kann die QT-Zeit zusätzlich verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthracyclinen (wie Doxorubicin, Daunorubicin) oder Trastuzumab), Antibiotika (wie Erythromycin), Antimykotika (wie Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablocker (wie Atenolol oder Timolol) kann das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien erhöhen.

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).

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 Ondansetron-Clearance erhöht und die Ondansetron-Konzentration im Blut vermindert.

Tramadol

Daten aus kleineren 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 schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität. Ondansetron sollte nicht während des ersten Trimeons der Schwangerschaft verwendet werden.

Stillzeit

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

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

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. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (manchmal schwerwiegend) einschließlich Anaphylaxie

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, vorwiegend bei schneller i.v.-Verabreichung

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z. B. Schleiersehen), vorwiegend bei i.v.-Verabreichung

Sehr selten: Vorübergehende Blindheit, vorwiegend 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.

Herzerkrankungen

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

Selten: QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de Pointes)

Häufigkeit nicht bekannt: myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl, Hitzewallungen mit Rötung der Haut

Gelegentlich: Hypotonie (Blutdruckabfall)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatische Erhöhung von Leberwerten*

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

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.

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-5-HT₃-Rezeptorantagonisten,
ATC-Code: A04AA01

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein wirkstarker, hoch selektiver 5-HT₃-Rezeptorantagonist.

Der genaue Wirkmechanismus, durch den Übelkeit und Erbrechen supprimiert werden, ist unbekannt. Chemotherapeutika und Bestrahlung können die Freisetzung von 5-HT in den Dünndarm verursachen und auf diese Weise durch Aktivierung vagaler Afferenzen über 5-HT₃-Rezeptoren einen Brechreflex auslösen.

Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung vagaler Afferenzen kann außerdem zur Freisetzung von 5-HT in der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels führen, was ebenfalls über einen zentralen Mechanismus die Emesis fördern kann. Damit beruht die Wirkung von Ondansetron im Rahmen der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen infolge einer zytotoxischen Chemotherapie oder einer Bestrahlung wahrscheinlich auf der antagonistischen Wirkung an den 5-HT₃-Rezeptoren auf Neuronen sowohl des peripheren Nervensystems als auch des Zentralnervensystems. Der Wirkmechanismus bei Übelkeit und Erbrechen nach einer Operation ist nicht bekannt, doch könnten dieselben Mechanismen wie bei der Suppression der zytotoxisch induzierten Emesis zum Tragen kommen.

Ondansetron ändert nicht die Plasma-Prolaktin-Konzentrationen.

Die Rolle von Ondansetron bei opiatinduzierter Emesis ist bisher nicht bewiesen.

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 Elektro-

kardiogramm 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 als 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 (PONV):

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten untersucht (postkonzeptionell: Alter \geq 44 Wochen, Gewicht \geq 3 kg). Für die eingeschlossenen Patienten mit einem ASA-Status

\leq III waren elektive chirurgische Eingriffe unter Allgemeinanästhesie vorgesehen. Nach Einleitung der Narkose wurde eine Einzeldosis von 0,1 mg/kg 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 Placebo-Gruppe 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 (Seite 5) zusammengefasst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ondansetron wird nach oraler Verabreichung passiv und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einem Firstpass-Metabolismus. Die maximale Plasmakonzentration beträgt etwa 30 ng/ml und wird etwa 1,5 Stunden nach einer 8-mg-Dosis erreicht. Bei Dosen von mehr als 8 mg steigt die systemische Ondansetron-Exposition überproportional an; dies könnte eine gewisse Reduktion des Firstpass-Metabolismus unter höheren oralen Dosen widerspiegeln. Die mittlere Bioverfügbarkeit bei gesunden männlichen Probanden nach der oralen Verabreichung einer einzigen 8 mg Tablette beträgt etwa 55 bis 60%. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung wird durch Nahrung etwas erhöht, aber durch Antazida nicht beeinflusst.

Studien an älteren Probanden zeigten leichte, aber klinisch nicht relevante altersabhängige Veränderungen in Form einer Zunahme der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) und einer Verlängerung der Halbwertszeit (fünf Stunden) von Ondansetron.

Eine über 5 Minuten gegebene intravenöse 4 mg-Infusion führt zu Plasmaspitzenkonzentrationen von ungefähr 65 ng/ml. Nach intramuskulärer Verabreichung von Ondansetron werden innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion Plasmaspitzenkonzentrationen von ungefähr 25 ng/ml erreicht.

Verteilung

Die Disposition von Ondansetron ist nach oraler, intramuskulärer (IM) und intravenöser (IV) Dosisgabe ähnlich und zeigt eine terminale Halbwertszeit von ungefähr 3 Stunden und ein Steady-State-Verteilungsvolumen von ungefähr 140 Litern. Die systemische Exposition von Ondansetron ist nach IM und IV Verabreichung äquivalent.

Ondansetron wird nicht in hohem Maße an Protein gebunden (70-76 %).

Biotransformation

Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert. Ein Mangel

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

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Plazebo %	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

an dem Enzym CYP2D6 (Debrisoquinpolymorphismus) beeinflusst nicht das pharmakokinetische Verhalten von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron sind bei wiederholter Gabe unverändert.

Elimination

Weniger als 5% der absorbierten Dosis wird unverändert im Urin ausgeschieden.

Besondere Patientenpopulationen

Geschlecht

Es wurden geschlechtsspezifische Unterschiede in der Disposition von Ondansetron nach Gabe einer Einzeldosis beobachtet.

Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption von Ondansetron sind bei Frauen größer als bei Männern. Frauen weisen eine langsamere Clearance und ein kleineres Verteilungsvolumen (adjustiert für das Körpergewicht) auf.

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

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten (n=19), die sich einer Operation unterzogen, war die körperrgewichtsnormierte 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 körperrgewichtbezogenen 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 bei der Prophylaxe postoperativer Übelkeit eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

Ältere Patienten

Studien bei gesunden älteren Freiwilligen zeigten leichte altersbedingte Erhöhungen sowohl der oralen Bioverfügbarkeit (65%) als auch der Halbwertszeit (5 Stunden).

Spezielle Studien bei älteren Patienten oder Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wurden auf intravenöse und orale Verabreichung beschränkt.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15 bis 60 ml/min) sind sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von Ondansetron reduziert; dies führt zu einer leichten, aber klinisch nicht signifikanten Erhöhung der Eliminations-Halbwertszeit (auf 5,4 Stunden).

Eine Studie bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die regelmäßige Hämodialysen benötigten, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Ondansetron nach intravenöser Gabe praktisch unverändert bleibt (die Untersuchung erfolgte zwischen den Dialysen).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich reduziert, die Eliminationshalbwertszeit (15 bis 32 Stunden) verlängert, und die orale Bioverfügbarkeit nähert sich infolge der verringerten prä-systemischen Verstoffwechslung 100 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmacology Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial 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 (Ph.Eur.)
Citronensäure-Monohydrat
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 erwähnten Arzneimittel.

Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln:

Die folgenden Arzneimittel können über die Y-Schnittstelle des Ondansetron-Infusionssets für Ondansetron-Konzentrationen von 16 bis 160 Mikrogramm/ml (z. B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) verabreicht werden:

Cisplatin:

Konzentrationen bis zu 0,48 mg/ml (z. B. 240 mg in 500 ml), verabreicht über eine bis acht Stunden.

Carboplatin:

Konzentrationen im Bereich von 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (z. B. 90 mg in 500 ml bis 990 mg in 100 ml), verabreicht über zehn Minuten bis zu eine Stunde.

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 dreißig Minuten bis zu eine Stunde.

Ceftazidim:

Dosen im Bereich von 250 mg bis 2000 mg, gemäß den Herstellerempfehlungen mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert (z. B. 2,5 ml für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim) und über ungefähr 5 Minuten als intravenöse Bolusinjektion verabreicht.

Cyclophosphamid:

Dosen im Bereich von 100 mg bis 1 g, gemäß den Herstellerempfehlungen mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert (5 ml pro 100 mg Cyclophosphamid) und über ungefähr fünf Minuten als intravenöse Bolusinjektion verabreicht.

Doxorubicin:

Dosen im Bereich von 10-100 mg, gemäß den Herstellerempfehlungen mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert (5 ml pro 10 mg Doxorubicin) und über ungefähr fünf Minuten als intravenöse Bolusinjektion verabreicht.

Dexamethason:

Dexamethasonnatriumphosphat 20 mg kann als langsame intravenöse Injektion über 2-5 Minuten über das Y-Stück eines Infusionssets verabreicht werden, durch das über ungefähr 15 Minuten 8 oder 16 mg Ondansetron, verdünnt in 50-100 ml einer kompatiblen Infusionsflüssigkeit, abgegeben werden. Die Kompatibilität zwischen Dexamethasonnatriumphosphat und Ondansetron wurde nachgewiesen, weshalb diese Arzneimittel durch dasselbe Infusionsset verabreicht werden können, was zu Konzentrationen von 32 µg bis 2 mg/ml Dexamethasonphosphat und 8 µg bis 1 mg/ml Ondansetron führt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 30 Monate.

Nach Verdünnung:

Bei Raumtemperatur oder 2 bis 8 °C ist die chemisch und physikalisch gebrauchsfertige Dauer der Haltbarkeit 7 Tage.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die gebrauchsfertigen Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C (im Kühlschrank) betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgt unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

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

Zur Aufbewahrung nach Verdünnung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Ampulle aus Klarglas, Typ I.

Packungsgrößen: 5 x 2 ml, 5 x 4 ml, 50 x 2 ml, 50 x 4 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Die Lösung muss vor dem Gebrauch visuell kontrolliert werden (auch nach Verdünnung). Es sollten nur klare Lösungen verwendet werden, die praktisch frei von Partikeln sind.

Ondansetron Injektionslösung sollte nur mit den empfohlenen Infusionslösungen gemischt werden:

- Natriumchlorid 0,9 % (9 mg/ml)
- Glucose 5 % (50 mg/ml)
- Mannitol 10 % (10 mg/ml)
- Ringer-Lactatlösung
- Kaliumchlorid-/Natriumchlorid (0,3 %/0,9 %)
- Kaliumchlorid-/Glucose (0,3 %/5 %).

7. INHABER DER ZULASSUNG

EVER Valinject GmbH
Oberburgau 3
4866 Unterach am Attersee
Österreich

Mitvertrieb:

EVER Pharma GmbH
Oppelner Straße 5
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

95655.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

27.10.2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.