

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

axisetron® 4 mg Filmtabletten
axisetron® 8 mg Filmtabletten
Wirkstoff: Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat

axisetron® 4 mg Injektionslösung
axisetron® 8 mg Injektionslösung
Wirkstoff: Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat

axisetron® lingual 4 mg Schmelztabletten
axisetron® lingual 8 mg Schmelztabletten
Wirkstoff: Ondansetron

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

axisetron® 4 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 5 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4 mg Ondansetron.

axisetron® 8 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 10 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 8 mg Ondansetron.
Sonstiger Bestandteil der Filmtabletten mit bekannter Wirkung:
Lactose (siehe Abschnitt 4.4)

axisetron® 4 mg Injektionslösung
1 Ampulle zu 2 ml Injektionslösung enthält 5 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4 mg Ondansetron.

axisetron® 8 mg Injektionslösung
1 Ampulle zu 4 ml Injektionslösung enthält 10 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 8 mg Ondansetron.

axisetron® lingual 4 mg, Schmelztabletten
1 Schmelztablette enthält 4 mg Ondansetron

axisetron® lingual 8 mg, Schmelztabletten
1 Schmelztablette enthält 8 mg Ondansetron
Sonstige Bestandteile der Schmelztabletten mit bekannter Wirkung:
Aspartam, Lactose (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORMEN

axisetron® 4 mg Filmtabletten
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „4“.

axisetron® 8 mg Filmtabletten
Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten. Auf einer Tablettenseite tragen sie die Prägung „8“.

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung
Klarglasampullen mit klarer, farbloser, steriler Lösung

axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten
Weiße, runde, biplane, sich schnell auflösende Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

axisetron® 4 mg Filmtabletten
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren
– bei Therapie mit Zytostatika
– bei Strahlentherapie

axisetron® 8 mg Filmtabletten
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen
– bei Therapie mit Zytostatika
– bei Strahlentherapie
– nach Operationen

axisetron® 4 mg Injektionslösung
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren
– bei Therapie mit Zytostatika
– nach Operationen

axisetron® 8 mg Injektionslösung
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen
– bei Therapie mit Zytostatika

axisetron® lingual 4 mg; Schmelztabletten
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen und Kindern über 2 Jahren
– bei Therapie mit Zytostatika
– bei Strahlentherapie

axisetron® lingual 8 mg, Schmelztabletten
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Erwachsenen
– bei Therapie mit Zytostatika
– bei Strahlentherapie
– nach Operationen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Durch Zytostatika und Bestrahlungen hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

Erwachsene

Hochemetogene Chemotherapie, z. B. mit Cisplatin
Am Tag der Chemotherapie nach den therapeutischen Bedürfnissen

entweder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums initial 8 mg Ondansetron langsam i.v. injizieren bzw. über 15 Minuten infundieren. Danach fortsetzen als kontinuierliche i.v. Infusion mit einer Infusionsrate von 1 mg/ Stunde bis zu einer Dauer von 24 Stunden oder 2 weitere Dosen von 8 mg Ondansetron jeweils im Abstand von 2–4 Stunden entweder als langsame i.v. Injektion oder 15-minütige Kurzzeit-Infusion verabreichen

oder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 32 mg Ondansetron, verdünnt mit 50–100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (siehe Mischbarkeit von axisetron® Injektionslösung), über mindestens 15 Minuten intravenös infundieren. Aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)

oder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 8 mg Ondansetron langsam intravenös injizieren. Die antiemetogene Wirksamkeit von Ondansetron kann bei hochemetogener Chemotherapie durch die einmalige intravenöse Gabe von 20 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz vor Beginn der Chemotherapie gesteigert werden. Nach der Chemotherapie wird die Behandlung bis zu weiteren 5 Tagen fortgesetzt mit 8 mg Ondansetron oral alle 12 Stunden (morgens und abends).

Moderat emetogene Chemotherapieverfahren, z. B. mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Carboplatin

Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 8 mg Ondansetron langsam i.v. injizieren bzw. über 15 Minuten infundieren

oder

1–2 Stunden vor Chemotherapiegabe 8 mg Ondansetron oral geben. Die Behandlung wird bis zu insgesamt 5 Tagen weitergeführt mit 8 mg oral alle 12 Stunden (morgens und abends).

Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Strahlentherapie

8 mg Ondansetron oral alle 12 Stunden (morgens und abends) verabreichen. Die erste Dosis sollte dabei 1–2 Stunden vor der Bestrahlung eingenommen werden. Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Länge der durchgeführten Strahlentherapie.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Wirksamkeit und Verträglichkeit waren bei über 65-jährigen Patienten ähnlich wie bei jüngeren Erwachsenen, so dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Kinder

Erfahrungen sind gegenwärtig noch begrenzt. Bei Kindern über 2 Jahren können unmittelbar vor Chemotherapie 5 mg/m² Körperoberfläche i.v. über 15 Minuten mit anschließender oraler Gabe von 4 mg Ondansetron alle 12 Stunden (morgens und abends) über 5 Tage gegeben werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränktem Spartein-/Debrisoquin-Metabolismus

Bei Untersuchungen an Probanden mit nachgewiesener Einschränkung des Metabolismus von Spartein und Debrisoquin wurde keine veränderte Halbwertszeit für Ondansetron festgestellt. Folglich sind nach wiederholter Gabe bei solchen Patienten keine anderen Substanzspiegel als bei der „normalen“ Bevölkerung zu erwarten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen

Erwachsene

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen
16 mg Ondansetron oral 1 Stunde vor der Narkose

oder

4 mg Ondansetron bei Einleitung der Anästhesie langsam intravenös injizieren.

Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

4 mg Ondansetron langsam intravenös injizieren.

Besondere Patientengruppen

Kinder

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron bei Einleitung der Anästhesie langsam intravenös injizieren.

Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron langsam intravenös injizieren.

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 Leberfunktion

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

Art der Anwendung

axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten
Zum Einnehmen.

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung
Zur intravenösen Injektion oder, nach vorheriger Verdünnung, zur intravenösen Infusion.

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

Weitere Angaben zur Mischbarkeit von axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung und Verabreichung mit anderen Arzneimittellösungen siehe Abschnitt 6.6.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten:

Zum Einnehmen (auf der Zunge zergehen lassen und hinunterschlucken).

4.3 Gegenanzeigen

axisetron® Filmtabletten/Injektionslösung/Schmelztabletten dürfen nicht angewendet werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen anderen 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten wie z. B. Granisetron oder Dolasetron oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

Das Arzneimittel darf nicht bei Kindern unter 2 Jahren angewandt werden, da für diesen Personenkreis bisher keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die erste Anzeichen einer Hautreaktion oder anderer Überempfindlichkeitsreaktionen an sich bemerken, sollten das

Arzneimittel absetzen und sich mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen.

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Bestandteile

axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten enthalten Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten nicht einnehmen.

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro ml. 1 ml Injektionslösung enthält 0,155 mmol bzw. 3,56 mg Natrium.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten enthalten Aspartam als Quelle für Phenylalanin und können schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie. Für Patienten mit Phenylketonurie stehen nicht aspartamhaltige Darreichungsformen von axisetron® (axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten/Injektionslösung) zur Verfügung.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten enthalten Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactasemangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten nicht einnehmen.

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, Propofol und Thiopental auftreten.

Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme – CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2 – metabolisiert. Durch die Vielfalt der Cytochrom-P450-Isoenzyme, die Ondansetron verstoffwechseln können, kann eine Hemmung oder reduzierte Aktivität eines der Isoenzyme (z. B. bei einem genetisch bedingten CYP2D6-Mangel) normalerweise von anderen Isoenzymen ausgeglichen werden. Daher sollte es zu keiner signifikanten Veränderung der Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs kommen.

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

Apomorphin

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

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, die die Enzymaktivität von CYP3A4 induzieren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin), waren die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Blutkonzentrationen vermindert.

Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln einschließlich selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI) und Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmern (SNRI)

wurde ein Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Veränderungen) beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Tramadol

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen im Hinblick auf die Schwangerschaft, die embryo/fetale Entwicklung, den Geburtsvorgang oder die postnatale Entwicklung.

Ondansetron darf während der Schwangerschaft, vor allem in den ersten drei Monaten, nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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.

Erkrankungen des Immunsystems	
Selten:	Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (manchmal schwerwiegend) einschließlich Anaphylaxie.
Die Anaphylaxie kann lebensbedrohlich sein. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen mit anderen selektiven 5-HT ₃ -Antagonisten gezeigt haben.	
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen.
Gelegentlich:	Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich Extrapyramidalreaktionen wie dystonische Reaktionen, akute, krisenhafte Störungen der Okulomotorik mit Blickabweichung [Crisis oculogyris] und Dyskinesien), die aber ohne nachweisliche dauerhafte klinische Folgen blieben.
Selten:	Benommenheit bei schneller i.v.-Verabreichung.
Augenerkrankungen	
Selten:	Vorübergehende Sehstörungen (z. B. Schleiersehen), überwiegend bei i.v.-Verabreichung.
Sehr selten:	Vorübergehende Blindheit, überwiegend bei i.v.-Verabreichung.
In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten zurück. Die meisten Patienten wurden mit Chemotherapeutika behandelt, einschließlich Cisplatin. Die Ursache von einigen der berichteten Fälle von vorübergehender Blindheit war kortikalen Ursprungs.	
Herzkrankungen	
Gelegentlich:	Arrhythmie, Brustschmerzen mit oder ohne ST-Streckensenkung im EKG, Bradykardie.
Selten:	QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de Pointes).
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Wärmegefühl, Hitzewallungen.
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.	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr selten:	Toxische Hauteruptionen, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Lokale Irritationen an der Einstichstelle bei i.v.-Verabreichung – insbesondere bei wiederholter Anwendung.

Die nachfolgenden Häufigkeiten wurden unter Standarddosierung mit Ondansetron ermittelt.

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.

Therapie

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen Ondansetron, daher sollen 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.

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

Serotonin-5-HT₃-Antagonist; ATC-Code: A04AA01

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

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Verlängerung des QT-Intervalls

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

gramm 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 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 Lösung zweimal täglich. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

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

- 73 % der Patienten, die eine intravenöse Gabe von 5 mg/m² Ondansetron mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral erhielten und bei
- 71 % der Patienten, die 8 mg Ondansetron Lösung mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral an den Therapietagen erhielten.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen zwei Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung zweimal täglich. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten wurde in einer offenen, unkontrollierten, einarmigen Studie untersucht (S3A40320). Alle Kinder erhielten drei Dosen Ondansetron i.v. (je 0,15 mg/kg KG), die 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und dann 4 und

8 Stunden nach der ersten Dosis verabreicht wurden. Eine komplette Kontrolle über das Erbrechen wurde bei 56 % der Patienten erreicht.

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

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

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

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

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

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-Wert
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Keine Übelkeit	64	51	0,004
S3GT11	Kein Erbrechen	60	47	0,004

CR = keine emetogenen Episoden, Notversorgung oder Studienabbruch

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Durchschnittswerte pharmakokinetischer Parameter:

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

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

Die Clearance von Ondansetron erfolgt vorwiegend über die hepatische Metabolisierung. Die Metabolite werden im Urin und in den Faeces ausgeschieden.

Besondere Patientenpopulationen

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

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

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren, die sich elektiven chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie unterzogen, waren die absoluten Werte sowohl für die Clearance als auch für das Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu den Werten erwachsener Patienten verringert. Beide Parameter stiegen linear in Abhängigkeit vom Körpergewicht an und näherten sich im Alter von 12 Jahren denjenigen von jungen Erwachsenen. Nach Bereinigung von Clearance und Verteilungsvolumen um das Körpergewicht waren die

Werte für diese Parameter zwischen den verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Die Anwendung einer körpereigenschaftsbezogenen Dosierung berücksichtigt altersabhängige Veränderungen und bewirkt eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten.

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

Ältere Patienten

Frühe Phase-I-Studien bei gesunden älteren Freiwilligen zeigten einen altersbedingten Abfall der Clearance und einen Anstieg der Halbwertszeit von Ondansetron. Jedoch führte eine breite interindividuelle Variabilität zu einer beträchtlichen Überlappung in den pharmakokinetischen Parametern zwischen jungen (< 65 Jahre) und älteren Probanden (> 65 Jahre), und es wurden auch insgesamt keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen jungen und älteren Krebspatienten in den klinischen Studien zur Chemotherapie-induzierten Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen zur Unterstützung anderer Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten beobachtet.

Basierend auf neueren Modellen bezüglich Ondansetron-Konzentrationen im Plasma und Expositions-Reaktions-Beziehungen wird eine größere Wirkung auf den QTcF-Wert bei 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 für Patienten über 75 Jahre gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

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 Verstoffwechselung 100 %.

Bioäquivalenz

Eine im Jahr 2000 durchgeführte Bioäquivalenzuntersuchung für axisetron® 8 mg Filmtabletten an 30 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}):	32,26 ± 13,43 µg/l	32,08 ± 11,66 µg/l
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):	1,8 ± 0,72 h	1,78 ± 0,72 h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	210,58 ± 96,81 µg · h/l	207,24 ± 85,51 µg · h/l

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Siehe Abbildung auf Seite 6

Eine im Jahr 2002 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung für die Schmelztabletten an 24 Probanden ergab im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C_{max}):	32,22 ± 11,13 µg/l	33,68 ± 12,13 µg/l
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}):	2,33 (1,00 – 3,00) h	1,67 (1,17 – 4,00) h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	191,80 ± 85,18 µg · h/l	205,47 ± 82,65 µg · h/l

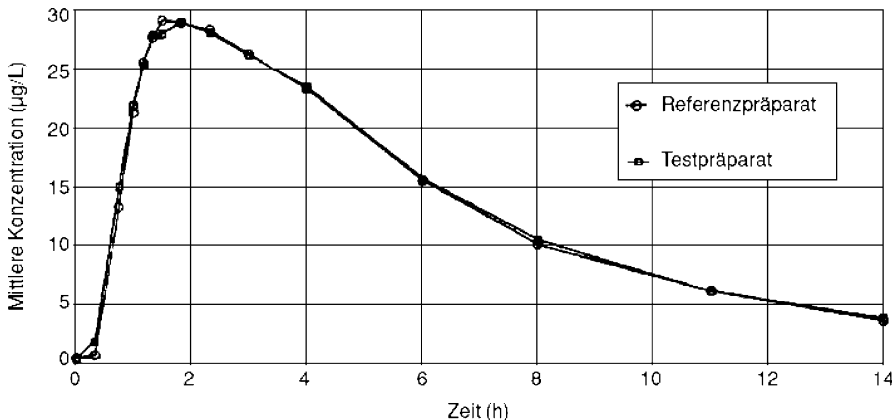
Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ondansetron und seine Metaboliten reichern sich in der Milch von Ratten in einem Milch : Plasma-Verhältnis von 5,2 : 1 an.

Eine Studie an klonierten humanen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Ondan-

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



setron 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

axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten
Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung
Natriumchlorid, Natriumcitrat 2 H₂O, Citronensäure-Monohydrat, Wasser für Injektionszwecke

axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten
Lactose-Monohydrat, niedrig substituierte Hydroxy-Propylcellulose, Crospovidon, Calciumsilicat, hochdisperses Siliziumdioxid, Aspartam, Pfefferminz-Aroma, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Intravenöse Darreichungsformen
Injektionslösungen sollen generell nicht in derselben Spritze oder Infusionsflasche mit anderen arzneimittelhaltigen Lösungen oder nicht überprüften Infusionslösungen gemischt werden.
Angaben zur Mischbarkeit siehe Abschnitt 6.6.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

- axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten
5 Jahre
- axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung
3 Jahre
- axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten
5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren.

Intravenöse Darreichungsformen

Nach Anbruch der Ampullen ist der Rest zu verwerfen.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten
Eine Originalpackung enthält 10 Filmtabletten in PA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blistern *oder* Aluminium/PE/PE/Aluminium-Blistern in einer Faltschachtel.
Packungen mit 10 Filmtabletten sowie Bündelpackungen mit 3 × 10 Filmtabletten und 10 × 10 Filmtabletten.

axisetron® 4 mg Injektionslösung
Eine Originalpackung enthält 5 Ampullen aus Klarglas mit 2 ml Injektionslösung einzeln in einer versiegelten Blisterschale (PVC/Aluminium-Bliester) in einer Faltschachtel.
Packungen mit 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 2 × 5 Ampullen und mit 10 × 5 Ampullen zu je 2 ml Injektionslösung.

axisetron® 8 mg Injektionslösung
Eine Originalpackung enthält 5 Ampullen aus Klarglas mit 4 ml Injektionslösung einzeln in einer versiegelten Blisterschale (PVC/Aluminium-Bliester) in einer Faltschachtel.
Packungen mit 5 Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung sowie Bündelpackungen mit 2 × 5 Ampullen und mit 10 × 5 Ampullen zu je 4 ml Injektionslösung.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten
Eine Originalpackung enthält 6 beziehungsweise 10 Schmelztabletten in PA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blistern *oder* Aluminium/PE/PE/Aluminium-Blistern in einer Faltschachtel.
Packungen mit 6 Schmelztabletten sowie Bündelpackungen mit 10 × 6 Schmelztabletten.
Packungen mit 10 Schmelztabletten sowie Bündelpackungen mit 3 × 10 Schmelztabletten und 10 × 10 Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Hinweise für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung darf nicht im Autoklaven sterilisiert werden.

- Mischbarkeit von axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung:
axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung ist mit folgenden gebräuchlichen Infusionslösungen mischbar:
Kochsalzlösung 0,9 %
Glucoselösung 5 %
Mannitollösung 10 %
Ringerlösung
Kaliumchlorid-/Natriumchloridlösung 0,3 %/0,9 %
Kaliumchlorid-/Glucoselösung 0,3 %/5 %

Die Lösungen sollen vor Gebrauch frisch zubereitet werden.

Die Kompatibilitätsuntersuchungen mit den o. g. Lösungen zeigten, dass die Mischungen bis zu 7 Tage stabil sind (bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank).

Verabreichung mit anderen Arzneimittel-lösungen

Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz
20 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz können als langsame intravenöse Injektion über 2–5 Minuten mittels eines Y-Stückes dem axisetron® enthaltenden Infusionssystem zugesetzt werden, mit dem 8 oder 16 mg Ondansetron in 50–100 ml einer kompatiblen Infusionslösung (s. Mischbarkeit von axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung) als Kurzzeit-Infusion über ca. 15 Minuten verabreicht werden.

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

Cisplatin-haltige Lösungen

Die Konzentration Cisplatin-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von einer bis acht Stunden gegeben werden können, darf 0,48 mg/ml (z. B. 240 mg/500 ml) nicht überschreiten.

Carboplatin-haltige Lösungen

Die Konzentration Carboplatin-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von 10 Minuten bis zu einer Stunde gegeben werden können, darf den Bereich 0,18 mg/ml bis 9,9 mg/ml (z. B. 90 mg/500 ml bzw. 990 mg/100 ml) nicht überschreiten.

Fluorouracil-haltige Lösungen

Die Konzentration Fluorouracil-haltiger Lösungen, die mit einer Infusionsrate von mindestens 20 ml/Stunde (500 ml/24 Stunden) gegeben werden können, darf 0,8 mg/ml (z. B. 2,4 g/3l oder 400 mg/500 ml) nicht überschreiten. Höhere Fluorouracil-Konzentrationen führen zu einer Fällung des Ondansetron. Die Fluorouracil-haltigen Lösungen können Magnesiumchlorid bis zu einer Konzentration von 0,045 % (m/v) enthalten.

Etoposid-haltige Lösungen

Die Konzentration Etoposid-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von 30 Minuten bis zu einer Stunde gegeben werden können, darf den Bereich 0,14 mg/ml bis 0,25 mg/ml (z. B. 70 mg/500 ml bzw. 250 mg/1 l) nicht überschreiten.

Ceftazidim-haltige Lösungen

Ceftazidim-Dosen von 250–2000 mg, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim), können als intravenöse Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben werden.

Cyclophosphamid-haltige Lösungen

Dosen von 100 mg–1 g Cyclophosphamid, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (5 ml Wasser für Injektionszwecke für 100 mg Cyclophosphamid), werden als i.v. Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben.

Doxorubicin-haltige Lösungen

Dosen von 10–100 mg Doxorubicin, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (5 ml Wasser für Injektionszwecke für 10 mg Doxorubicin), werden als i.v. Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben.

Hinweise zur Entnahme
axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung

Die Ampullen dürfen bei der Entnahme nicht durch die Aluminiumfolie gedrückt werden, da es hierbei zum Glasbruch kommen kann. Die Blisterfolie ist an der Lasche aufzureißen.

axisetron® lingual 4 mg/8 mg

Vor dem Einnehmen jede einzelne Schmelztablette axisetron® lingual 4 mg/8 mg an der vorgegebenen Perforierung abtrennen. Die Folie öffnen und die Schmelztablette vorsichtig entnehmen. Die Schmelztablette nicht durch die Folie der Blisterpackung durchdrücken!

Beseitigung
Orale Formen/Injektionslösungen

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

APOCARE Pharma GmbH
 Hauptstr. 198
 33647 Bielefeld
 Tel.: 0521/9717479
 Fax: 0521/98911898
 E-Mail: info@apocarepharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

axisetron® 4 mg Filmtabletten
 59192.00.00

axisetron® 8 mg Filmtabletten
 59192.01.00

axisetron® 4 mg Injektionslösung
 59192.00.01

axisetron® 8 mg Injektionslösung
 59195.00.00

axisetron® lingual 4 mg, Schmelztabletten
 59774.00.00

axisetron® lingual 8 mg, Schmelztabletten
 59774.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN
axisetron® 4 mg/8 mg Filmtabletten

Datum der Erteilung der Zulassung
 04.05.2004

Datum der Verlängerung der Zulassung
 21.01.2013

axisetron® 4 mg/8 mg Injektionslösung

Datum der Erteilung der Zulassung
 04.05.2004

Datum der Verlängerung der Zulassung
 21.01.2013

axisetron® lingual 4 mg/8 mg Schmelztabletten

Datum der Erteilung der Zulassung
 19.07.2005

Datum der Verlängerung der Zulassung
 21.01.2013

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin