

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Prinzregentenplatz 9
D-81675 München

Tel. +49 (0) 89 360 44-0
Fax +49 (0) 89 360 44-8000
www.glaxosmithkline.de

Med Info & Service Center
Montag – Freitag 8 bis 20 Uhr

Tel. 0800 1 22 33 55
Fax 0800 1 22 33 66

e-mail: service.info@gsk.com
e-mail: medizin.info@gsk.com

München, 14.08.2012

Wichtige Informationen für Fachkreise zu Ondansetron (ZOFTRAN® und Generika) und dosisabhängiger Verlängerung des QTc-Intervalls – neue Einschränkung für die intravenöse Dosierung

Zusammenfassung

- Eine **Einzeldosis** von **intravenös** verabreichtem Ondansetron zur Prävention von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei Erwachsenen **darf 16 mg** (infundiert über mindestens 15 Minuten) **nicht überschreiten**.
- Ondansetron verlängert dosisabhängig das frequenzkorrigierte QT-Intervall (QTc) im Elektrokardiogramm, was zu Torsade de Pointes führen kann, einer potentiell lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörung. Aufgrund dieses möglichen Sicherheitsrisikos wird die maximale Einzeldosis von Ondansetron eingeschränkt.
- Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom sollten nicht mit Ondansetron behandelt werden.
- Bei Patienten, bei denen sich ein verlängertes QT-Intervall oder Herzrhythmusstörungen entwickeln können, sollte Ondansetron mit Vorsicht angewendet werden. Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit Elektrolytstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die Elektrolytstörungen hervorrufen. Eine Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie sollte vor der Anwendung von Ondansetron korrigiert werden.
- Ondansetron sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es zusammen mit Zytostatika oder anderen medizinischen Produkten verabreicht wird, die das QT-Intervall verlängern.
- Die Dosierungsempfehlungen für oral verabreichtes Ondansetron bei CINV bei Erwachsenen bleiben unverändert.

- Die Dosierungsempfehlungen von intravenös verabreichtem Ondansetron zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen (PONV) bei Erwachsenen bleiben unverändert.
- Es gibt keine Änderungen bei den empfohlenen intravenösen oder oralen Dosierungen für alle Indikationen bei Kindern und Jugendlichen.

Die in diesem Brief enthaltenen Informationen wurden mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und der European Medicines Agency (EMA) abgestimmt.

Weitere Sicherheitsinformationen zu Zofran®

Das Risiko einer Verlängerung des QTc-Intervalls und von kardialen Arrhythmien, einschließlich Torsade de Pointes, bei Anwendung von Ondansetron war bereits in den Produktinformationen enthalten. Allerdings war das genaue Ausmaß der QTc-Verlängerung früher nicht bekannt.

Die Ergebnisse einer kürzlich durchgeführten klinischen Studie zeigen, dass Ondansetron eine dosisabhängige Verlängerung des QTc-Intervalls verursacht. Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte, verblindete, Placebo- und positiv (Moxifloxacin) kontrollierte Crossover-Studie mit 58 gesunden erwachsenen Männern und Frauen. Ondansetron wurde in Dosen von 8 und 32 mg über 15 Minuten intravenös infundiert.

Bei der Dosis von 32 mg i.v., welche innerhalb von 15 Minuten infundiert wurde, betrug die maximale mittlere Verlängerung des QTc-Intervalls etwa 20 msec. Das Ausmaß der QTc-Verlängerung lässt darauf schließen, dass diese Dosis bei bestimmten Personen zu einer klinisch signifikanten QT-Verlängerung führen könnte. Bei 8 mg i.v., infundiert über 15 Minuten, betrug die maximale mittlere QTc-Verlängerung etwa 6 msec, ein Wert, der nach allgemeiner Auffassung mit einem nur geringen Risiko für Proarrhythmien verbunden ist. Bei dieser Studie wurden keine QTc-Intervalle von mehr als 480 msec und keine QTc-Verlängerungen um mehr als 60 msec gemessen. Bei den mittels Elektrokardiogramm gemessenen PR- bzw. QRS-Intervallen traten keine signifikanten Änderungen auf.

Durch Extrapolation der Ergebnisse dieser Studie lässt sich abschätzen, dass die i.v. Verabreichung von 16 mg, infundiert über 15 Minuten, zu einer QTc-Verlängerung von 9,1 (Konfidenzintervall 95 %, 11,2) msec führen würde. Die verschiedenen oralen Dosen und Darreichungsformen dürften zu einer QTc-Verlängerung von weniger als 10 msec führen.

Ungeachtet des Unterschiedes im Ausmaß der QT-Verlängerung zwischen den bei dieser Studie geprüften Dosen gab es nach Inverkehrbringen von Ondansetron Berichte über QT-Verlängerung und Torsade de Pointes bei Patienten, die das Arzneimittel in niedriger und hoher Dosierung anwendeten.

Die Ergebnisse der Studie führen zu der neuen Empfehlung, dass eine Einzeldosis von intravenös verabreichtem Ondansetron zur Prävention von CINV bei Erwachsenen 16 mg (verabreicht über mindestens 15 Minuten) nicht überschreiten darf.

Dieses Informationsschreiben ist keine umfassende Darstellung des Risikoprofils von Ondansetron. Bitte entnehmen Sie Informationen zum Risiko der QTc-Verlängerung sowie weitere Informationen zur Sicherheit des Arzneimittels der aktualisierten Fachinformation unter dem Link <https://gesundheit.gsk.com/>.

Sonstige Hinweise

Bitte geben Sie diese Information an Ärzte, Apotheker und medizinisches Fachpersonal weiter.

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, können Sie sich gerne an unsere Service-Telefonnummer wenden.

Mitteilung von Nebenwirkungen

Jeder Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die bei Ihren Patienten auftritt, die Zofran® erhalten, sollte an folgende Ansprechpartner weitergeleitet werden:

- An das GlaxoSmithKline Informations- & Service-Center,
Tel.: 0800 1 22 33 55
- oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)
http://www.bfarm.de/DE/Home/home_node.html
Tel.: 0228 207-30, Fax: 0228 207-5207

Mit freundlichen Grüßen



ppa.
Prof. Dr. med. Torsten Strohmeyer
Leiter Forschung & Medizin



i.V.
Dr. med. Jürgen Dethling
Fachbereichsleiter Onkologie