

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Ondansetron-ratiopharm® 8 mg
Schmelztabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Schmelztablette enthält 8 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Aspartam (E 951) 2,00 mg, Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Weißerunde Schmelztablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete****Erwachsene**

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

Pädiatrische Population

Anwendungsgebiet von Ondansetron ist die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen bei Kindern ≥ 6 Monaten, die durch eine Chemotherapie hervorgerufen sind, sowie die Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Durch Chemotherapie und Strahlentherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen (CINV und RINV)**

Das emetogene Potential einer Krebsbehandlung variiert in Abhängigkeit von den Dosierungen und den Kombinationen des jeweils verwendeten Chemo- bzw. Strahlentherapie-Regimes. Die Art der Anwendung und das Dosierungsschema sollten vom Schweregrad des Erbrechens bestimmt werden.

ErwachseneEmetogene Chemotherapie und Strahlentherapie

Bei Patienten, die eine emetogene Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten, kann Ondansetron entweder oral oder intravenös verabreicht werden.

Bei den meisten Patienten, die eine emetogene Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten, sollte Ondansetron initial unmittelbar vor der Behandlung intravenös verabreicht werden, gefolgt von der oralen Gabe von 8 mg in 12-stündlichen Intervallen.

Die empfohlene orale Dosierung beträgt: 8 mg 1–2 Stunden vor der Behandlung, gefolgt von 8 mg 12 Stunden später.

Zur Verhütung eines nach Ablauf der ersten 24 Stunden verzögert einsetzenden oder anhaltenden Erbrechens sollte die orale Behandlung mit Ondansetron für bis zu 5 Tage im Anschluss an einen Behandlungszyklus fortgeführt werden.

Tabelle 1: Dosierung nach Körperoberfläche bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

Körperoberfläche	Tag 1 ^{a, b}	Tag 2–6 ^b
< 0,6 m ²	Initialdosis: 5 mg/m ² i. v. Nach 12 Stunden: 2 mg Ondansetron Lösung	Alle 12 Stunden: 2 mg Ondansetron Lösung
$\geq 0,6$ m ²	Initialdosis: 5 mg/m ² i. v. Nach 12 Stunden: 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette	Alle 12 Stunden: 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i. v. oder 8 mg i. v. plus 8 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	8 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

^a Die i. v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Die empfohlene orale Dosierung beträgt zweimal täglich 8 mg.

Hochemetogene Chemotherapie, z. B. hoch dosiertes Cisplatin

Bei Patienten, die eine hochemetogene Chemotherapie erhalten, z. B. hoch dosiertes Cisplatin, kann Ondansetron intravenös verabreicht werden.

Die empfohlene orale Dosierung beträgt 24 mg, die zusammen mit oralem Dexamethason-Natriumphosphat 12 mg eine bis zwei Stunden vor der Behandlung gegeben wird.

Zur Verhütung eines nach Ablauf der ersten 24 Stunden verzögert einsetzenden oder anhaltenden Erbrechens sollte die orale Behandlung mit Ondansetron für bis zu 5 Tage im Anschluss an einen Behandlungszyklus fortgeführt werden.

Die empfohlene orale Dosierung beträgt zweimal täglich 8 mg.

Kinder und Jugendliche**Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (CINV) bei Kindern ab 6 Monaten und Jugendlichen**

Die Dosis kann auf Grundlage der Körperoberfläche oder auf Grundlage des Körpergewichts berechnet werden (siehe unten). In pädiatrischen klinischen Studien wurde Ondansetron in 25 bis 50 ml einer Kochsalzlösung oder anderen geeigneten Infusionsflüssigkeit verdünnt über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert. Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron zur Injektion sollte in einer 5%igen Glucose- oder 0,9%igen Natriumchloridlösung oder einer anderen geeigneten Infusionsflüssigkeit verdünnt und über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert werden.

Es sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Prävention von verzögerter oder prolongierter (verlängerter) Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen vorhanden. Ebenso sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron bei Strahlen-

therapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern vorhanden.

Dosierung nach Körperoberfläche:

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 5 mg/m² verabreicht werden. Die i. v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

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

Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Dosierung nach Körpergewicht:

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

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht werden. Die i. v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Bei Bedarf können 2 weitere i. v.-Dosen mit einem Abstand von 4 Stunden verabreicht werden.

Die Gabe von oralen Dosen kann 12 Stunden später erfolgen und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgesetzt werden (siehe Tabelle 2 auf Seite 2).

Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Post-operative Übelkeit und Erbrechen (PONV)PONV-Prophylaxe

Erwachsene: Zur PONV-Prophylaxe kann Ondansetron oral oder als intravenöse Injektion verabreicht werden.

Für die orale Verabreichung:

- 16 mg eine Stunde vor Narkoseeinleitung.
- Alternativ 8 mg eine Stunde vor Narkoseeinleitung und anschließend zwei weitere Gaben von je 8 mg im Abstand von 8 Stunden.

Behandlung von PONV

Erwachsene: Für die Behandlung von bereits eingetretener PONV wird die intravenöse Verabreichung empfohlen.

Tabelle 2: Dosierung nach Körpergewicht bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

Körpergewicht	Tag 1 ^{a, b}	Tage 2–6 ^b
≤ 10 kg	Initialdosis: 0,15 mg/kg KG i. v. Nach 4 Stunden: Bei Bedarf bis zu 2 weitere i. v.-Dosen mit 0,15 mg/kg KG im 4-Stunden Intervall	Alle 12 Stunden: 2 mg Ondansetron Lösung
> 10 kg	Initialdosis: 0,15 mg/kg KG i. v. Nach 4 Stunden: Bei Bedarf bis zu 2 weitere i. v.-Dosen mit 0,15 mg/kg KG im 4-Stunden-Intervall	Alle 12 Stunden: 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette

^a Die intravenös verabreichte Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

PONV bei Kindern im Alter von ≥ 1 Monat und Jugendlichen (< 18 Jahren)

Es liegen keine Studien zur oralen Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe oder Therapie postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen vor; in diesem Fall wird eine langsam zu verabreichende i. v.-Injektion (über mindestens 30 Sekunden) empfohlen.

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

CINV und RINV

Ondansetron wird von Patienten im Alter von über 65 Jahren gut vertragen. Es ist keine Änderung von Dosierung, Verabreichungsfrequenz oder Verabreichungsart erforderlich.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron in der Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei älteren Patienten sind begrenzt, Ondansetron wird jedoch von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Änderung der Tagesdosis, der Einnahmehäufigkeit oder der Art der Anwendung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron signifikant vermindert, die Halbwertszeit im Serum ist signifikant verlängert. Bei diesen Patienten sollte eine Tagesdosis von 8 mg nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränktem Spartein/Debrisoquin-Metabolismus

Die Eliminations-Halbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten mit eingeschränktem Spartein- und Debrisoquin-Metabolismus unverändert. Daher sind bei diesen Patienten unter wiederholter Gabe keine gegenüber der Normalbevölkerung veränderten Plasmaspiegel zu erwarten. Eine

Änderung der Tagesdosis oder der Einnahmehäufigkeit ist nicht erforderlich.

Art der Anwendung

Orale Anwendung (Legen Sie die Schmelztablette auf die Zungenspitze, wo sie sich innerhalb von Sekunden auflösen wird, und schlucken Sie sie dann herunter).

Bitte vor dem Einnehmen jede einzelne Schmelztablette an der vorgegebenen Perforierung abtrennen. Die Folie am oberen Rand aufreißen und die Schmelztablette vorsichtig entnehmen. Die Schmelztablette nicht durch die Folie durchdrücken.

Es stehen auch andere Darreichungsformen von Ondansetron zur Verfügung (z. B. Injektionslösung, Filmtabletten, Sirup, Zäpfchen). Sowohl die Art der Anwendung als auch die Dosierungen sind flexibel wählbar.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen selektiven 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Granisetron, Dolasetron) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da Ondansetron bekanntermaßen die Passagezeit im Dickdarm verlängert, müssen Patienten mit Anzeichen einer subakuten intestinalen Motilitätsstörung nach der Verabreichung des Arzneimittels entsprechend überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die auch überempfindlich auf andere selektive 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten reagieren. Atembeschwerden sollten symptomatisch behandelt werden und Krankenhausärzte sollten gezielt auf sie als Vorzeichen für Überempfindlichkeitsreaktionen achten.

Ondansetron führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls (siehe Abschnitt 5.1). Darüber hinaus wurde nach der Markteinführung von Fällen berichtet, bei denen Patienten bei der Anwendung

von Ondansetron eine Torsade de pointes erlitten. Die Anwendung von Ondansetron bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom ist zu vermeiden. Ondansetron sollte an Patienten, bei denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls vorliegt oder eine solche auftreten könnte, einschließlich Patienten mit Störungen des Elektrolythaushalts, Herzinsuffizienz oder Bradyarrhythmien, sowie an Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls oder Störungen des Elektrolythaushalts führen können, mit Vorsicht verabreicht werden.

Eine Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollten vor der Verabreichung von Ondansetron korrigiert werden.

Nach der Markteinführung wurde von Patienten mit Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Geisteszustand, autonomer Instabilität und neuromuskulären Anomalien) berichtet, das nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [SSRI] und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern [SNRI]) auftrat. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch erforderlich ist, wird eine angemessene Beobachtung des Patienten empfohlen.

Kinder und Jugendliche

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

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (CINV):

Bei Berechnung der Dosierung nach Körpergewicht und Verabreichung von 3 Dosen in 4-Stunden-Intervallen fällt die Gesamtdosis höher aus, als wenn eine Einzeldosis von 5 mg/m² gefolgt von einer oralen Dosis gegeben wird. Die Vergleichbarkeit dieser beiden unterschiedlichen Dosierungsregimes wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Ein Vergleich verschiedener Studien weist auf eine ähnliche Wirksamkeit für beide Regimes hin (siehe Abschnitt 5.1).

Ondansetron ist für die Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern nach intraabdominellen Operationen nicht indiziert.

Enthält Aspartam als Quelle für Phenylalanin und kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Der Süßstoff Aspartam wird zu Phenylalanin verstoffwechselt. Für Patienten mit Phenylketonurie sind andere Darreichungsformen, die kein Aspartam enthalten (Filmtabletten und Injektionslösungen) erhältlich.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Schmelztabletten** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Spezifische Studien haben gezeigt, dass zwischen Ondansetron und Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Morphin, Lidocain, Propofol sowie Thiopental keine Wechselwirkungen auftreten.

Ondansetron wird durch mehrere hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Durch die Vielzahl der metabolischen Enzyme, 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 und sollte geringe oder keine signifikanten Veränderungen der totalen Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs zur Folge haben.

Nach der Markteinführung wurde von Patienten mit Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Geisteszustand, autonomer Instabilität und neuromuskulären Anomalien) berichtet, das nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRI und SNRI) auftrat (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 potenten Induktoren von CYP3A4 (d.h. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) behandelt wurden, war die Clearance von oral verabreichtem Ondansetron erhöht, die Plasmakonzentration von Ondansetron wurde erniedrigt.

Tramadol:

Daten aus kleinen Studien deuten darauf hin, dass Ondansetron die analgetische Wirkung von Tramadol vermindern kann.

Die Anwendung von Ondansetron zusammen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, kann in einer zusätzlichen Verlängerung des QT-Intervalls resultieren. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z.B. Anthrazyklinen wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzumab), Antibiotika (wie Erythromycin oder Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablockern (wie Atenolol oder Timolol) kann das Risiko von Arrhythmien erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit der Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft beim Menschen ist nicht nachgewiesen. Die Auswertung experimenteller Studien an Tieren ergibt keine direkten oder indirekten schäd-

lichen Wirkungen im Hinblick auf die Entwicklung von Embryo oder Foetus, den Verlauf der Schwangerschaft oder die peri- und postnatale Entwicklung. Da jedoch aus Tierstudien nicht immer auf die Wirkungen beim Menschen geschlossen werden kann, wird die Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Untersuchungen haben ergeben, dass Ondansetron in die Muttermilch von Säugetieren übergeht. Daher wird empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, nicht stillen sollten.

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

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund der Pharmakologie von Ondansetron sind keine nachteiligen Auswirkungen auf solche Aktivitäten zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

<i>sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>häufig</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>gelegentlich</i>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<i>selten</i>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<i>sehr selten</i>	< 1/10.000
<i>nicht bekannt</i>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die nachstehenden Häufigkeiten sind für die standardmäßig empfohlenen Dosierungen von Ondansetron geschätzt worden.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:

Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, die zum Teil einen schwerwiegenden Verlauf einschließlich Anaphylaxie zeigten. Eine Anaphylaxie kann tödlich sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die bereits auf andere selektive 5-HT₃-Antagonisten überempfindlich reagiert hatten.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:

Kopfschmerzen

Gelegentlich:

Krampfanfälle, Bewegungsstörungen vom Typ extrapyramidalen Störungen, z.B. okulogyre Krise/dystonische Reaktionen und Dyskinesien¹

Selten:

Schwindel bei rascher intravenöser Verabreichung

Augenerkrankungen:

Selten:

Vorübergehende Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen), vor allem während der intravenösen Verabreichung

Sehr selten:

Vorübergehende Blindheit vor allem nach der intravenösen Verabreichung²

Herzerkrankungen

Gelegentlich:

Brustschmerzen mit oder ohne ST-Streckensenkung, Herzrhythmusstörungen und Bradykardie

Selten:

Verlängerung des QTc-Intervalls (einschließlich Torsade de pointes)

Gefäßerkrankungen:

Häufig:

Wärmegefühl, Hitzewallungen

Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich:

Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:

Obstipation. Patienten mit Symptomen einer subakuten Obstruktion müssen entsprechend überwacht werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich:

Asymptomatische Erhöhungen der Leberfunktionswerte wurden beobachtet.³

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

¹ Beobachtet ohne definitiven Nachweis bleibender klinischer Folgen.

² Bei der Mehrzahl der gemeldeten Fälle bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten wieder zurück. Die meisten Patienten hatten Chemotherapeutika, einschließlich Cisplatin, erhalten. Einige Fälle vorübergehender Blindheit waren kortikalen Ursprungs.

³ Diese Ereignisse wurden üblicherweise bei Patienten beobachtet, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten.

Kinder und Jugendliche

Die bei Kindern und Jugendlichen auftretenden unerwünschten Ereignisse waren mit jenen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

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

Es liegen nur wenige Erfahrungen mit einer Überdosierung von Ondansetron vor. In der Mehrzahl der Fälle traten ähnliche Symptome auf wie bei Patienten, die die empfohlene Dosis erhalten hatten (siehe Abschnitt 4.8). Die Symptome, über die in diesem Zusammenhang berichtet wurde, bestanden in Sehstörungen, schwerer Obstipation, Hypotonie, sowie vasovagalen Episoden mit vorübergehendem AV-Block zweiten Grades. Ondansetron führt zu einer

dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls. Bei 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).

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Ondansetron. Daher sollte in allen Verdachtsfällen einer Überdosierung eine angemessene symptomatische und unterstützende Therapie erfolgen.

Die Anwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosierung von Ondansetron wird nicht empfohlen, da die Patienten aufgrund der antiemetischen Wirkung von Ondansetron mit großer Wahrscheinlichkeit nicht darauf ansprechen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika/Antivertiginosa, Serotonin-(5HT₃-)Antagonisten
ATC-Code: A04AA01

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

Der genaue Wirkmechanismus bei der Behebung von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und eine Strahlentherapie können zur Freisetzung von 5HT im Dünndarm führen und auf diese Weise durch Aktivierung vagaler Afferenzen über 5HT₃-Rezeptoren einen Brechreflex hervorrufen. Ondansetron hemmt die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung vagaler Afferenzen kann außerdem zur Freisetzung von 5HT in der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels führen und auf diesem Wege auch durch einen zentralen Mechanismus das Erbrechen fördern. Damit beruht die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie induziert wurden, vermutlich auf einem Antagonismus an 5HT₃-Rezeptoren von Neuronen sowohl des peripheren Nervensystems als auch des Zentralnervensystems. Die Wirkmechanismen bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen sind nicht bekannt, es könnten aber gemeinsame Bahnen mit der durch zytotoxische Substanzen induzierten Übelkeit und Erbrechen bestehen.

In einer pharmakopsychologischen Studie an freiwilligen Probanden zeigte Ondansetron keine sedierende Wirkung.

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Prolaktin.

Die Rolle von Ondansetron bei Opiat-induziertem Erbrechen ist noch nicht geklärt.

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QTc-Intervall wurde in einer doppelt verblindeten, randomisierten, placebo- und positiv

(Moxifloxacin) kontrollierten Crossover-Studie mit 58 gesunden Männern und Frauen untersucht. Die Dosierungen von Ondansetron waren 8 mg bzw. 32 mg und wurden intravenös über 15 Minuten infundiert. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die maximale mittlere (Obergrenze des 90 %-KIs) Abweichung des QTcF von Placebo nach Korrektur für die Ausgangswerte 19,6 (21,5) ms. Bei der niedrigeren getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere (Obergrenze des 90 %-KIs) Abweichung des QTcF von Placebo nach Korrektur für die Ausgangswerte 5,8 (7,8) ms. In dieser Studie wurden keine QTcF-Messungen von mehr als 480 ms und keine QTcF-Verlängerungen um mehr als 60 ms beobachtet.

Klinische Studien

Kinder und Jugendliche

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (CINV):

Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Kontrolle von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit, wurde in einer doppelblinden, randomisierten klinischen Studie mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren untersucht (S3AB3006). Die Patienten erhielten an den 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. + 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41 % (0,45 mg/kg i.v. + 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 (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 ≥ 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 Studie mit 1.469 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 auf Seite 5 zusammengefasst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Gabe wird Ondansetron im Gastrointestinaltrakt passiv und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen von ungefähr 30 ng/ml werden etwa 1,5 Stunden nach Verabreichung einer Dosis von 8 mg erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Gabe etwa 60 %. Die Verfügbarkeit von Ondansetron ist nach oraler und nach intravenöser Verabreichung mit einer terminalen Halbwertszeit von 3 Stunden und einem Steady-state-Verteilungsvolumen von ca. 140 l vergleichbar. Eine direkte Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und der antiemetischen Wirkung konnte bislang nicht nachgewie-

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

sen werden. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 70–76 %. Ondansetron wird vorwiegend durch einen hepatischen Metabolismus, an dem mehrere enzymatische Stoffwechselprozesse beteiligt sind, aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Weniger als 5 % der resorbierten Substanz werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Studien an gesunden älteren Freiwilligen ergaben eine geringfügige, altersabhängige Zunahme sowohl der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) als auch der Halbwertszeit (5 Stunden). Bei Patienten mit hochgradiger Einschränkung der Leberfunktion ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich reduziert, was zu einer verlängerten Halbwertszeit (15–32 h) führt; die orale Bioverfügbarkeit steigt, bedingt durch den verminderten First-pass-Effekt, auf annähernd 100 %.

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 körpere-

wichtsbezogenen 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 war bei Erwachsenen niedriger als bei Kleinkindern und Kindern. Die Clearance war abhängig vom Gewicht, jedoch nicht vom Alter, mit der Ausnahme von 1 bis 4-monatigen Kindern. Es ist schwierig daraus zu folgern, ob eine zusätzliche Reduktion der Clearance in Abhängigkeit vom Alter der 1 bis 4-monatigen Kindern 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Gentoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ondansetron und seine Metabolite kumulieren in der Muttermilch bei Ratten, das Milch/Plasma-Verhältnis betrug 5 : 2.

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. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist ungewiss.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat, Hypolose, niedrig substituiert, Crospovidon, Calciumsilicat, Aspartam, Pfefferminzaroma P0551, Hoch-

disperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlichen Ursprungs].

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit Tabletten in Blistern aus Polyamid/Aluminium/PVC-Folie gegen eine abziehbare PETP/Aluminiumfolie gesiegelt oder Streifen aus Aluminiumfolie

6 Schmelztabletten
10 Schmelztabletten
30 Schmelztabletten
Klinikpackungen mit 10 × 6 Schmelztabletten
Klinikpackungen mit 10 × 10 Schmelztabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

59772.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Juli 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. Dezember 2010

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Schmelztabletten

Für **Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Schmelztabletten** wurde im Jahr 2002 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu **Zofran® Zydys®** durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Ondansetron nach Einmalgabe von 1 **Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Schmelztablette** bzw. 1 Schmelztablette **Zofran® Zydys®**:

	Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Schmelztabletten (MW ± SD)	Zofran® Zydys® (MW ± SD)
C_{\max} [ng/ml]	32,2 ± 11,1	33,7 ± 12,1
t_{\max} [h]	2,33	1,67
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	191,8 ± 85,2	205,5 ± 82,6

C_{\max} maximale Plasmakonzentration

t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-entscheid

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen C_{\max} , $AUC_{0-\infty}$ und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

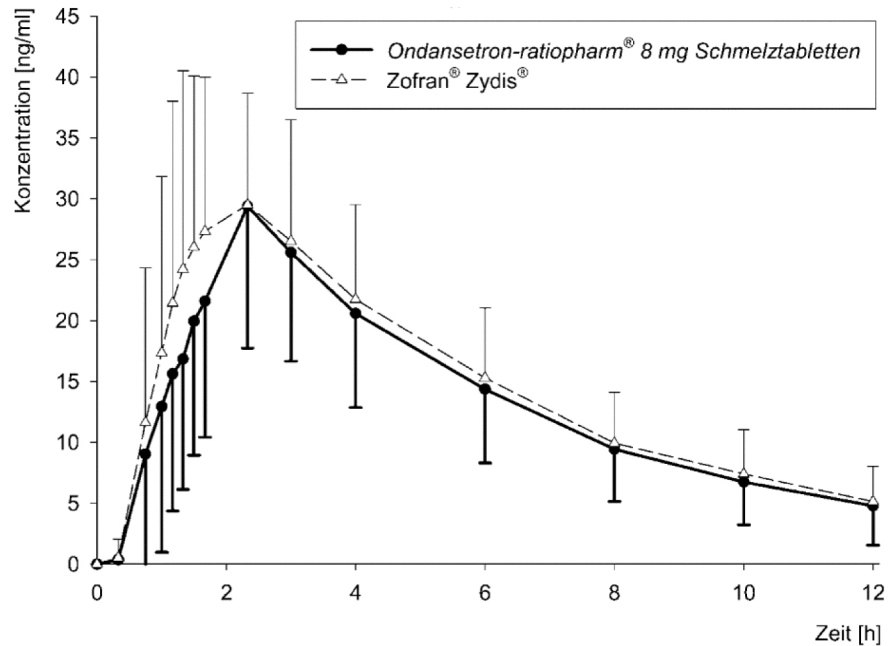


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ondansetron nach Einmalgabe von 1 **Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Schmelztablette** bzw. 1 Schmelztablette **Zofran® Zydys®**.