

# Ondansetron AbZ 4 mg/8 mg Filmtabletten

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Ondansetron AbZ 4 mg Filmtabletten**

**Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Ondansetron AbZ 4 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 4 mg Ondansetron (als Ondansetronhydrochlorid 2 H<sub>2</sub>O).

**Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 8 mg Ondansetron (als Ondansetronhydrochlorid 2 H<sub>2</sub>O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Ondansetron AbZ 4 mg Filmtabletten**

Gelbe, längliche Filmtablette mit der einseitigen Aufschrift „4“.

**Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten**

Gelbe, längliche Filmtablette mit der Aufschrift „8“ auf einer Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene

Anwendungsgebiet von Ondansetron ist die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie hervorgerufen sind, sowie die Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

#### Pädiatrische Population

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Durch Zytostatika und Bestrahlungen hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (CINV und RINV)

Das emetogene Potenzial der Krebstherapie ist je nach Dosierung und Zusammensetzung der Chemo- und Strahlentherapie-Schemata unterschiedlich. Die Art der Anwendung und das Dosierungsschema sollten vom Schweregrad des Erbrechens bestimmt werden.

#### Erwachsene

#### Emetogene Chemo- und Strahlentherapie

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

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

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

<sup>a</sup> Die i. v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

<sup>b</sup> Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Um verzögert auftretender oder längerfristiger Übelkeit nach den ersten 24 Stunden vorzubeugen sollte bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus eine orale Ondansetron-Therapie fortgesetzt werden. Die empfohlene orale Dosis beträgt 2-mal täglich 8 mg.

#### Hochemetogene Chemotherapie, z. B. hoch dosiertes Cisplatin:

Die Einleitung der Behandlung beginnt mit einer intravenösen Darreichungsform.

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

Um verzögert auftretender oder längerfristiger Übelkeit nach den ersten 24 Stunden vorzubeugen, sollte bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus eine orale Ondansetron-Therapie fortgesetzt werden. Die empfohlene orale Dosis beträgt 2-mal täglich 8 mg.

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

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.

#### 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 Strahlentherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern vorhanden.

#### Dosierung nach Körperoberfläche:

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 5 mg/m<sup>2</sup> 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.

# Ondansetron AbZ 4 mg/8 mg Filmtabletten

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

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

<sup>a</sup> Die intravenös verabreichte Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

<sup>b</sup> Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

## Spezielle Patientengruppen

### Ältere Patienten

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

### Eingeschränkte Nierenfunktion:

Es ist keine Änderung der Tagesdosis, der Verabreichungsfrequenz oder der Verabreichungsart erforderlich.

### Eingeschränkte 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.

## Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen (PONV)

### Erwachsene

#### Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

16 mg Ondansetron oral 1 Stunde vor der Narkose.

#### Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

Die Behandlung erfolgt mit einer intravenösen Darreichungsform.

### 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

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.

### Eingeschränkte Nierenfunktion:

Es ist keine Änderung der Tagesdosis, der Verabreichungsfrequenz oder der Verabreichungsart erforderlich.

### Eingeschränkte 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.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere selektive 5-HT<sub>3</sub>-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

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Darmmotilität (Obstruktion), da Ondansetron die Motilität des unteren Magen-Darm-Traktes vermindern kann.

Patienten, die erste Anzeichen einer Hautreaktion oder anderer Überempfindlichkeits-

reaktionen an sich bemerken, sollten das Arzneimittel absetzen und sich mit ihrem behandelnden Arzt in Verbindung setzen. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die auch überempfindlich auf andere selektive 5-HT<sub>3</sub>-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.

Bei Patienten mit Adenotonsillektomie kann eine Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron okkulte Blutungen verschleiern. Daher sind solche Patienten nach der Gabe von Ondansetron genau zu beobachten.

### 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 Gesamttagesdosis höher ausfallen als wenn eine Einzeldosis von 5 mg/m<sup>2</sup> 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 Wirk-

samkeit für beide Regimes hin (siehe Abschnitt 5.1).

Ondansetron ist nicht für die Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern nach intraabdominellen operativen Eingriffen angezeigt.

**Ondansetron AbZ Filmtabletten** sollte bei Kindern mit einer Gesamtkörperoberfläche unter 0,6 m<sup>2</sup> nicht eingesetzt werden. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine Nachweise vor, dass Ondansetron den Stoffwechsel anderer, häufig gleichzeitig verabreichter Arzneimittel entweder induziert oder hemmt. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Tramadol, Alfentanil, Morphin, Lidocain, Propofol und Thiopental 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.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 Arzneimitteln behandelt wurden, die die Enzymtätigkeit von CYP3A4 stark induzieren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) war die orale

Clearance von Ondansetron erhöht und die Ondansetron Blutkonzentration vermindert.

### Tramadol:

Daten aus kleineren Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron die analgetische Wirkung von Tramadol herabsetzen kann.

## 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 schädlichen 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 zeigten, dass Ondansetron in die Milch säugender Tiere 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

In psychomotorischen Tests bewirkt Ondansetron keine Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit und keine Sedierung. Aufgrund der Pharmakologie von Ondansetron sind keine nachteiligen Auswirkungen auf solche Aktivitäten zu erwarten.

## 4.8 Nebenwirkungen

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

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

### Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (manchmal schwerwiegend) einschließlich Anaphylaxie. Anaphylaxie kann lebensbedrohlich sein. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen mit anderen selektiven 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten gezeigt haben.

### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen  
Gelegentlich: Krampfanfälle, Extrapyramidalreaktionen (akute, krisenhafte Störungen der Okulomotorik mit Blickabweichung

[Crisis oculogyris]/dystonische Reaktionen) und Dyskinesie<sup>1</sup>.

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 Verabreichung<sup>2</sup>

### Herzerkrankungen

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

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 Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion sollten nach Gabe des Arzneimittels überwacht werden.

### Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatische Erhöhungen der Leberwerte<sup>3</sup>

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle

<sup>1</sup> Beobachtet ohne definitiven Nachweis bleibender klinischer Folgen.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.



# Ondansetron AbZ 4 mg/8 mg Filmtabletten

## 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 genannten Symptome umfassen: Sehstörungen, schwere Verstopfung, niedriger Blutdruck und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block II. 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 Gegenmittel gegen Ondansetron, daher sollen bei Verdacht auf Überdosierung erforderlichenfalls eine angemessene symptomatische Therapie und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden. 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 und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-(5-HT<sub>3</sub>)-Antagonisten  
ATC-Code: A04AA01

Ondansetron ist ein hochselektiver, kompetitiver 5-HT<sub>3</sub>-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-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren an Neuronen in der Peripherie (viszeraler afferenter Vagus) und im Zentralnervensystem (Area postrema), wodurch ein Brechreiz hervorgerufen wird. Ondansetron antagonisiert direkt an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren die Wirkung von 5-HT und hemmt so den biochemisch/pharmakologischen Vorgang des Erbrechens.

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

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Prolaktin-Plasmaspiegel.

### 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

#### Pädiatrische Population

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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 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 auf Seite 5 zusammengefasst.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ondansetron wird nach oraler Verabreichung rasch absorbiert. Nach Gabe einer oralen Dosis von 8 mg beträgt die maximale Plasmakonzentration über 30 ng/ml nach 1,5 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von Ondansetron nach oraler Gabe der Filmtabletten beträgt ca. 60 %. Die Verfügbarkeit von Ondansetron nach oraler und intravenöser Gabe ist mit einer Eliminationshalbwertszeit von über 3 Stunden und einem Verteilungsvolumen im Steady state von ca. 140 Liter ähnlich. Zwischen Plasmaspiegeln und antiemetischer Wirkung besteht keine direkte Korrelation. Die Plasma-Protein-Bindung beträgt 70–76 %. Aus dem systemischen Kreislauf wird Ondansetron hauptsächlich durch hepatische Metabolisierung über verschiedene enzymatische Reaktionswege eli-

**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

miniert. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.

An gesunden älteren Freiwilligen durchgeführte Studien haben gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit von Ondansetron bei dieser Patientengruppe mit 65 % leicht erhöht ist und die Eliminationshalbwertszeit auf 5 Stunden verlängert ist. Bei einer Studie an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die systemische Clearance deutlich herabgesetzt, was sich in einer verlängerten Halbwertszeit (15–32 Stunden) und einer Bioverfügbarkeit von fast 100 % nach oraler Verabreichung aufgrund des reduzierten First-pass-Metabolismus widerspiegelt.

#### **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 körpertgewichtsbezogenen 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**

#### Akute Toxizität

In akuten Toxizitätsstudien wurde die Verträglichkeit fast letaler Dosen bei Ratten (oral bis zu 100 mg Ondansetron/kg KG, i. v. bis zu 15 mg Ondansetron/kg KG) und bei Mäusen (oral bis zu 10 mg Ondansetron/kg KG, i. v. bis zu 1 mg Ondansetron/kg KG) untersucht. Bei den hohen Dosierungen zeigten sich zentralnervöse Störungen in Form von Verhaltensänderungen. Diese waren der dosis-limitierende Faktor.

#### Chronische Toxizität

##### **Orale Verabreichung**

Es wurden Untersuchungen an Ratten (bis zu 18 Monaten) und Hunden (bis zu 12 Monaten) durchgeführt.

Verhaltensänderungen traten bei beiden Spezies nur in den Bereichen hoher Dosierungen auf.

Bei Ratten wurden vorübergehende Erhöhungen von Alanin-Aminotransferase beobachtet; es wurden jedoch keinerlei Anzeichen einer Hepatotoxizität festgestellt.

Eine beobachtete Bindung an Melanin- und einige Elastin-haltige Gewebe war ohne toxikologische Bedeutung.

#### *Intravenöse Verabreichung*

Es wurden Prüfungen an Ratten und Hunden vorgenommen. Wie nach oraler Gabe wurden vorübergehende Verhaltensänderungen beobachtet. Erst bei hohen, weitaus über den beim Menschen liegenden Dosierungen (Ratte: 12 mg Ondansetron/kg KG und Hund 6,75 mg Ondansetron/kg KG) trat ein Tremor auf.

Bei Ratten zeigte sich ebenfalls ein vorübergehender geringer Anstieg von Alanin-Aminotransferase. Bei Hunden wurden dosisabhängige Reizungen an der Injektionsstelle beobachtet; diese traten jedoch nur bei einer hohen Konzentration von 6,75 mg Ondansetron/ml auf. Bei Konzentrationen, die der klinischen Praxis entsprechen, zeigten die Hunde keine Reizungen.

#### Reproduktionstoxizität

Orale und intravenöse Reproduktionsstudien wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Die Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Ondansetron. Die Plazentagängigkeit wurde für Ratten und Kaninchen nachgewiesen.

Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität und die postnatale Entwicklung bei Ratten wurden nicht festgestellt. Ondansetron und seine Metabolite wurden bei Ratten in der Milch in einem Milch/Plasma-Verhältnis von 5,2 angereichert.

#### Mutagenität

Ondansetron wurde einer ausführlichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; mutagene Eigenschaften wurden hierbei nicht festgestellt.

#### Kanzerogenität

Studien, die während der gesamten Lebenszeit von Ratten (Maximaldosis 10 mg Ondansetron/kg KG) und Mäusen (Maximaldosis 30 mg Ondansetron/kg KG) durchgeführt wurden, ergaben keine Hinweise auf eine erhöhte Tumorzinzidenz.

#### Weitere Untersuchungen

Ondansetron blockierte in mikromolaren Konzentrationen klonierte HERG-Kaliumkanäle des menschlichen Herzens. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist unklar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Titandioxid, Macrogol 6000, Macrogol 400, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O.

### **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.

# Ondansetron AbZ 4 mg/8 mg Filmtabletten

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Faltschachtel mit Tabletten in Blistern aus PVC/PVdC-Folie und Aluminiumfolie

Packungen mit 10 Filmtabletten  
Packungen mit 30 Filmtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNGEN**

AbZ-Pharma GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Ondansetron AbZ 4 mg Filmtabletten*  
59180.00.00

*Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten*  
59180.01.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
4. Mai 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
14. Januar 2013

**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 AbZ Pharma GmbH  
zur Bioverfügbarkeit von Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten**

Für **Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 2000 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 30 Probanden im Vergleich zu Zofran® durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Ondansetron nach Einmalgabe von 1 **Ondansetron AbZ 8 mg Filmtablette** bzw. 1 Filmtablette Zofran®:

	<b>Ondansetron AbZ 8 mg Filmtabletten</b> (MW ± SD)	Zofran® (MW ± SD)
$C_{\max}$ [ng/ml]	32,26 ± 13,43	32,08 ± 11,66
$t_{\max}$ [h]	1,81 ± 0,72	1,78 ± 0,72
$AUC_{0-\infty}$ [h × ng/ml]	210,58 ± 96,81	207,24 ± 85,51

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{\max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

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

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

**Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid**

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

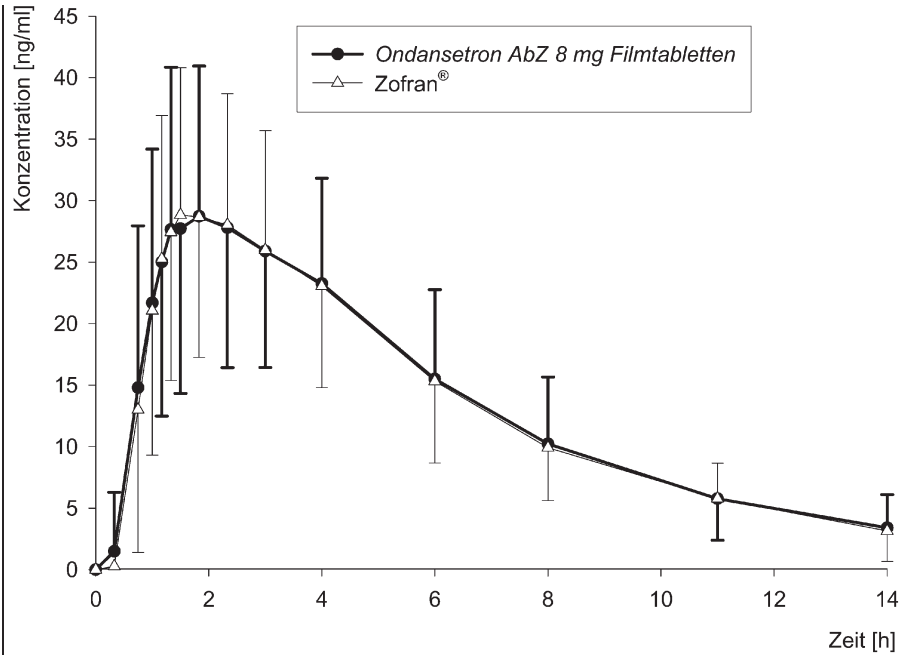


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ondansetron nach Einmalgabe von 1 **Ondansetron AbZ 8 mg Filmtablette** bzw. 1 Filmtablette Zofran®.