

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Ondansetron B. Braun 4 mg Schmelztabletten  
Ondansetron B. Braun 8 mg Schmelztabletten

Wirkstoff: Ondansetron

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**

Ondansetron B. Braun 4 mg Schmelztabletten  
1 Schmelztablette enthält 4 mg Ondansetron.

Ondansetron B. Braun 8 mg Schmelztabletten  
1 Schmelztablette enthält 8 mg Ondansetron.

**Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:**

Ondansetron B. Braun 4 mg Schmelztabletten und Ondansetron B. Braun 8 mg Schmelztabletten enthalten:  
Aspartam, Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Schmelztablette

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

- Prävention und Therapie von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen infolge einer zytotoxischen Chemotherapie (CINV) oder Strahlentherapie
- Prävention von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (PONV)

Zur Therapie von PONV wird die Gabe mittels Injektion empfohlen.

**Pädiatrische Population:**

- Prävention und Therapie von Chemotherapie-induzierte Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen

Zur Prävention und Behandlung von PONV bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen wird die Gabe mittels Injektion empfohlen.

**4.2 Dosierung,  
Art und Dauer der Anwendung**

Ondansetron steht ebenso in Form einer Lösung oder Zäpfchen zur Verfügung, so dass die Art der Anwendung und Dosierung bei durch Zytostatika und Bestrahlungen hervorgerufener Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen flexibel gehandhabt werden kann. Dieses Arzneimittel ist jedoch nur für die orale Anwendung geeignet.

**Dosierung****Durch Zytostatika und Bestrahlungen hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen**

Das emetogene Potential einer Krebsbehandlung wird durch die eingesetzten Dosierungen und Kombinationen in der Chemo- und Radiotherapie bestimmt. Die Wahl des Dosisregimes sollte vom Schweregrad von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen abhängen.

**Erwachsene****Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie**

Die empfohlene orale Dosis von Ondansetron beträgt 8 mg 1 bis 2 Stunden vor Behandlungsbeginn, anschließend werden 12 Stunden später weitere 8 mg oral verabreicht.

Zum Schutz vor verzögerter oder länger anhaltender Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die orale oder rektale Behandlung mit Ondansetron bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden. Die empfohlene orale Dosis beträgt 8 mg zweimal täglich.

**Hochemetogene Chemotherapie, z.B. mit Cisplatin:**

Die empfohlene orale Dosis beträgt 24 mg und wird zusammen mit 12 mg oralem Dexamethason-Natriumphosphat 1 bis 2 Stunden vor der Behandlung eingenommen.

Zum Schutz vor verzögerter oder länger anhaltender Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die orale oder rektale Behandlung mit Ondansetron bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden. Die empfohlene orale Dosis beträgt 8 mg zweimal täglich.

**Ältere Patienten**

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

**Kinder und Jugendliche:****Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen**

Die Dosis kann anhand der Körperoberfläche (KOF) oder des Körpergewichtes (KG) berechnet werden (siehe unten). In pädiatrischen klinischen Studien wurde Ondansetron als intravenöse Infusion, verdünnt in 25 bis 50 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung, gegeben und über nicht weniger als 15 Minuten infundiert. Die gewichts-basierte Dosierung führt im Vergleich zur KOF-basierten Dosierung zu höheren täglichen Gesamtdosis (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Der Wirkstoff Ondansetron kann allgemein bei Kindern (ab 6 Monaten) und Jugendlichen zur Behandlung von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen, die durch Zytostatika hervorgerufen werden können, angewendet werden. Aufgrund der Dosiergenauigkeit wird die Anwendung von Ondansetron B. Braun 4 mg Schmelztabletten erst ab einer Körperoberfläche von über 0,6 m<sup>2</sup> bzw. ab einem Körpergewicht von 10 kg empfohlen und die Anwendung von Ondansetron B. Braun 8 mg Schmelztabletten erst ab einer Körperoberfläche von über 1,2 m<sup>2</sup> empfohlen.

Zum Einsatz von Ondansetron bei der Prävention von Chemotherapie-induzierter, verzögerter oder verlängerter Übelkeit, Brechreiz oder Erbrechen liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

**Dosierung mittels KOF:**

Ondansetron wird unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von

5 mg/m<sup>2</sup> verabreicht. Die i.v.-Dosis darf maximal 8 mg betragen.

Die orale Therapie kann zwölf Stunden später beginnen und bis zu 5 Tage fortgeführt werden (siehe Tabelle 1).

Die tägliche Gesamtdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 1:

KOF-basierte Dosierung bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monate und Jugendliche

KOF	1. Tag <sup>(a,b)</sup>	2. – 6. Tag <sup>(b)</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v., plus 2 mg oral als Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	2 mg oral als Sirup oder Tablette alle 12 Stunden
≥ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v., plus 4 mg oral als Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	4 mg oral als Sirup oder Tablette alle 12 Stunden
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. oder 8 mg i.v. plus 8 mg oral als Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	8 mg oral als Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

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

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

**Dosierung mittels Körpergewicht:**

Die Dosisberechnung auf Basis des Körpergewichts ergibt höhere tägliche Gesamtdosen im Vergleich zur KOF-basierten Berechnung (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron wird unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 0,15 mg/kg verabreicht. Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Zwei weitere i.v.-Dosen können in 4-stündigem Abstand gegeben werden. Die tägliche Gesamtdosis darf die Dosis für Erwachsene von 32 mg nicht überschreiten.

Die orale Therapie kann zwölf Stunden später beginnen und bis zu 5 Tage fortgeführt werden (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2:

Dosierung mittels Körpergewicht bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monate und Jugendliche

KG	1. Tag <sup>(a,b)</sup>	2. – 6. Tag <sup>(b)</sup>
≤ 10 kg	bis zu 3 Gaben von 0,15 mg/kg im Abstand von 4 Stunden	alle 12 Stunden 2 mg oral als Sirup oder Tablette
> 10 kg	bis zu 3 Gaben von 0,15 mg/kg im Abstand von 4 Stunden	alle 12 Stunden 4 mg oral als Sirup oder Tablette

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

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

Durch Strahlentherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

Zum Einsatz von Ondansetron bei Kindern mit durch Strahlentherapie hervorgerufener Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor.

#### **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.

#### **Prävention und Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (PONV)**

##### **Erwachsene**

Prävention von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

16 mg Ondansetron oral 1 Stunde vor der Narkose

Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

Zur Behandlung von manifester postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen wird die Verabreichung von Ondansetron mittels Injektion empfohlen.

##### **Kinder und Jugendliche:**

Postoperative Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen

Es wurden keine Untersuchungen zur Prävention und Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen mit oral verabreichtem Ondansetron durchgeführt. Für die genannten Indikationen wird die langsame intravenöse Injektion (innerhalb von mindestens 30 Sekunden) empfohlen.

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Ondansetron zur Therapie von PONV bei Kindern unter 2 Jahren vor.

##### **Ältere Patienten**

Die Erfahrungen mit Ondansetron in der Prävention/Therapie postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei älteren Patienten sind begrenzt.

Von über 65-jährigen Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurde Ondansetron gut vertragen.

#### **Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

#### **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.

#### **Art der Anwendung**

##### **Ondansetron B. Braun 4 mg / 8 mg Schmelztabletten**

zum Einnehmen (auf der Zunge zergehen lassen und hinunterschlucken)

*Bitte vor dem Einnehmen jede einzelne Schmelztablette Ondansetron B. Braun 4 mg / 8 mg Schmelztabletten an der vorgegebenen Perforierung abtrennen und die Schmelztablette vorsichtig entnehmen. Die Schmelztablette nicht durch die Folie durchdrücken!*

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Ondansetron 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.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen mit anderen selektiven 5-HT<sub>3</sub>-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-Spontanberichtserfassung 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, Stauungsherzinsuffizienz, Bradyarrhythmien oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytstörungen hervorrufen. Siehe Abschnitt 4.5.

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

Es liegen Post-Marketing-Berichte vor, in denen nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (darunter selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs)) Patienten mit einem Serotoninsyndrom beschrieben werden (einhergehend mit mentalen Veränderungen, Störungen des autonomen Nervensystems und neuromuskulären Störungen). Ist die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron und andern serotonergen Arzneimitteln aus klinischen Gründen unvermeidbar, empfiehlt sich eine ausreichende Beobachtung des Patienten.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ondansetron B. Braun 4 mg / 8 mg Schmelztabletten nicht einnehmen.

Die Prävention 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:**

Pädiatrische Patienten, die Ondansetron in Kombination mit hepatotoxischen Chemotherapeutika erhalten, sollten engmaschig auf Leberfunktionsstörungen hin überwacht werden.

Durch Chemotherapie verursachte Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

Bei körpergewichtsbezogener Dosierung und Verabreichung von drei Dosen in 4stündigem Abstand ist die tägliche Gesamtdosis höher, als wenn eine Einzeldosis von 5 mg/m<sup>2</sup> gefolgt von einer oralen Gabe verabreicht wird. Ein Vergleich der Wirkung dieser beiden Dosierungsregime wurde in klinischen Studien nicht untersucht. Quervergleiche zeigen jedoch ähnliche Wirksamkeit beider Regime (siehe Abschnitt 5.1).

#### **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 Ondansetron nicht mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol (Metabolismus), Morphin, Lidocain, Propofol und Thiopental in Wechselwirkung tritt.

##### **Cytochrom P-450-Inhibitoren**

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.

#### **QT-Zeit-verlängernde Wirkstoffe (z. B. Anthracycline)**

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 wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzumab), Antibiotika (z. B. Erythromycin oder Ketoconazol), Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron) oder Betablockern (z. B. Atenolol oder Timolol) kann das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4.).

#### **Serotonerge Arzneimittel (einschließlich SSRIs und SNRIs)**

Es liegen Post-Marketing-Berichte vor, in denen über Fälle von Serotoninsyndrom (einhergehend mit mentalen Veränderungen, autonomer Instabilität und neuromuskulären Störungen) nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRIs und SNRIs) berichtet wird (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

#### **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.

#### **Tramadol**

Die analgetische Wirkung von Tramadol beruht zum Teil auf einem Serotonin-abhängigen Mechanismus. Da Ondansetron ein 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist ist, wird vermutet, dass es das analgetische Potenzial beeinflusst. Außerdem weisen Daten aus kleineren Studien darauf hin, dass Ondansetron den analgetischen Effekt von Tramadol herabsetzen kann.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### **Schwangerschaft**

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Ondansetron in der Schwangerschaft 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 Schwanger-

schaft, die embryo/fetale Entwicklung oder die peri- und postnatale Entwicklung. Jedoch sind Tierstudien zur Vorhersage von Wirkungen am Menschen nur wenig aussagekräftig. Das Arzneimittel sollte während der Schwangerschaft, vor allem in den ersten 3 Monaten, nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung angewendet werden.

#### **Stillzeit**

Tierversuche ergaben, dass Ondansetron in der Muttermilch angereichert wird (siehe Abschnitt 5.3). Daher sollte während der Behandlung mit Ondansetron nicht gestillt werden.

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das 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.

Ondansetron hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **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, < 1/10),  
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100),  
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000),  
Sehr selten (< 1/10.000)

Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden allgemein aus Daten klinischer Prüfungen bestimmt; das Auftreten von Nebenwirkungen unter Placebo wurde berücksichtigt. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen wurden allgemein aus den Daten des Post-Marketing-Spontanerfassungssystems des Originators bestimmt.

Die nachfolgenden Häufigkeiten wurden unter Standarddosierung mit Ondansetron ermittelt.

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (manchmal schwerwiegend) einschließlich Anaphylaxie. Anaphylaxie kann lebensbedrohlich sein.

#### **Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich Extrapyramidalreaktionen, wie dystonische Reaktionen, aku-

te, krisenhafte Störungen der Okulomotorik mit Blickabweichung [Crisis oculogyris] und Dyskinesien, die aber ohne nachweisliche dauerhafte klinische Folgen blieben)

#### **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.

#### **Herzerkrankungen**

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

Selten: QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de Pointes)

#### **Gefäßerkrankungen**

Häufig: Wärmegefühl, Flush

Gelegentlich: Hypotonie (Blutdruckabfall)

#### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

Gelegentlich: Schluckauf

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Obstipation  
Da Ondansetron die Dickdarmpassage verlangsamt, können die Präparate bei einigen Patienten zu Obstipation führen.

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Gelegentlich: asymptomatische Erhöhung von Leberwerten. Diese Nebenwirkungen traten üblicherweise bei Patienten auf, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhalten hatten.

#### **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

Gegenwärtig ist noch sehr wenig über die Auswirkungen einer Überdosierung mit Ondansetron bekannt. In der Mehrheit der Fälle waren die Symptome ähnlich denen, die bei empfohlener Dosierung berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Nach Überdosierung wurde über folgende Auswirkungen berichtet: Sehstörungen, schwere Verstopfung, niedriger Blutdruck und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block II. Grades. In allen Fällen verschwanden die Erscheinungen wieder vollständig.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall. Im Falle einer Überdosierung wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Es wurden Fälle gemeldet, in denen Säuglinge und Kinder im Alter von 12 Monaten bis 2 Jahren versehentlich Überdosen von Ondansetron geschluckt haben und bei denen die aufgetretenen Symptome zu einem Serotonin-Syndrom passen (die geschätzte aufgenommene Menge überschritt 4 mg/kg).

##### 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 Ondansetron-Überdosierung wird nicht empfohlen, da aufgrund der antiemetischen Wirkung von Ondansetron selbst nicht zu erwarten ist, dass die Patienten darauf ansprechen.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

###### Pharmakotherapeutische Gruppe

Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit/  
Serotonin-5HT<sub>3</sub>-Antagonisten  
ATC-Code A04A01

###### Wirkmechanismus

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.

##### Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QTc-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo- und positiv-(Moxifloxacin) 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 gegenüber Placebo nach Basislinien-Korrektur 19,6 msec (21,5 msec). Bei der niedrigsten getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90 %-KI) des QTcF-Intervalls gegenüber Placebo nach Basislinien-Korrektur 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 Elektrokardiogramm gemessenen PR- bzw. QRS-Intervallen traten keine signifikanten Änderungen auf.

##### Kinder und Jugendliche:

###### Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen induziert durch Chemotherapie (CINV):

Die Wirksamkeit von Ondansetron zur Behandlung von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen induziert durch Chemotherapie bei Krebs wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie an 415 Patienten im Alter von 1–18 Jahren untersucht (S3AB3006). Am Tag der Chemotherapie erhielten die Patienten entweder Ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> intravenös + Ondansetron 4 mg oral nach 8–12 Std. oder Ondansetron 0,45 mg/kg intravenös + Placebo oral nach 8–12 Std. Eine vollständige Kontrolle von Erbrechen am schlimmsten Tag der Chemotherapie wurde bei 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> i.v. + 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41 % erreicht (0,45 mg/kg i.v. + Placebo p.o.). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 2-mal täglich 4 mg Ondansetron als Sirup über 3 Tage. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Eine placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie (S3AB4003) an 438 Patienten im Alter von 1–17 Jahren wies nach, dass das Erbrechen am schlimmsten Tag der Chemotherapie vollständig beherrscht werden konnte, wenn

- bei 73 % der Patienten Ondansetron an den Tagen der Chemotherapie intravenös in einer Dosis von 5 mg/m<sup>2</sup> zusammen mit 2–4 mg Dexamethason oral gegeben wurde.
- bei 71 % der Patienten Ondansetron an den Tagen der Chemotherapie oral als Lösung in einer Dosis von 8 mg zusammen mit 2–4 mg Dexamethason oral gegeben wurde.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron als Sirup 2-mal täglich über 2 Tage. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsicht-

lich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet. Die Wirksamkeit von Ondansetron wurde bei 75 Kindern im Alter von 6–48 Monaten in einer offenen nicht-vergleichenden einseitigen Studie untersucht (S3A40320). Alle Kinder erhielten Ondansetron intravenös in drei Dosen à 0,15 mg/kg, verabreicht 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie sowie 4 und 8 Stunden nach der ersten Dosis. Das Erbrechen wurde bei 56 % der Patienten vollständig beherrscht.

In einer anderen offenen nicht-vergleichenden einseitigen Studie (S3A239) wurde die Wirksamkeit einer Einzeldosis von 0,15 mg Ondansetron/kg, gefolgt von 2 oralen Ondansetron Dosen von 4 mg bei Kindern unter 12 Jahren bzw. 8 mg bei Kindern ab 12 Jahren untersucht (Gesamtzahl der Kinder n = 28). Das Erbrechen wurde bei 42 % der Patienten vollständig beherrscht.

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

Die Wirksamkeit einer einmaligen Ondansetron Dosis zur Prävention der postoperativen Übelkeit, Brechreiz und des postoperativen Erbrechens wurde in einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie an 670 Kindern im Alter von 1–24 Monaten (Alter ab Zeugung ≥ 44 Wochen, Gewicht ≥ 3 kg) untersucht. Die in diese Studie eingeschlossenen Patienten waren für ausgewählte operative Eingriffe unter Allgemeinanästhesie vorgesehen und hatten alle einen ASA-Status von ≤ III. Eine einmalige Dosis von 0,1 mg Ondansetron/kg wurde innerhalb von 5 Minuten nach Narkoseeinleitung verabreicht. Der Anteil an Patienten, bei denen mindestens einmal während des 24stündigen Beobachtungszeitraums (ITT) Erbrechen auftrat, war bei Patienten unter Placebo höher als bei denen, die Ondansetron erhielten (28 % vs. 11 %, p < 0,0001).

Vier placebokontrollierte Doppelblindstudien wurden an insgesamt 1469 männlichen und weiblichen Patienten (Alter 2–12 Jahre) durchgeführt, die eine Allgemeinanästhesie erhielten. Die Patienten wurden randomisiert einer Medikation mit Ondansetron als Einmalgabe (0,1 mg/kg für pädiatrische Patienten von 40 kg Körpergewicht oder weniger, 4 mg für pädiatrische Patienten von mehr als 40 kg Körpergewicht; Anzahl = 735) oder Placebogabe (Anzahl = 734) zugewiesen. Die Studienmedikation wurde über mindestens 30 Sekunden unmittelbar vor oder nach Narkoseeinleitung verabreicht. Ondansetron war signifikant wirksamer als Placebo in Bezug auf Prävention von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen. Die Ergebnisse der Studien sind in Tabelle 3 auf Seite 5 zusammengefasst.

##### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron sind bei wiederholter Gabe unverändert. Eine direkte Korrelation zwischen der Plasmakonzentration und der antiemetischen Wirkung wurde nicht festgestellt.

##### Resorption

Ondansetron wird nach oraler Verabreichung rasch absorbiert. Nach Gabe einer oralen Dosis von 8 mg beträgt die maximale

Tabelle 3: Prävention und Therapie von PONV bei pädiatrischen Patienten – Behandlungsergebnis 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 emetische Phase, keine Notfallbehandlung, kein Abbruch

Plasmakonzentration etwa 30 ng/ml nach 1,5 Stunden. Die Bioverfügbarkeit von Ondansetron nach oraler Gabe der Filmtabletten bzw. des Lyophilisats zum Einnehmen (Schmelztabletten) 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 eliminiert. 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.

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

Siehe Tabelle unten

#### Verteilung

Die Verteilung von Ondansetron ist nach oraler, intramuskulärer und intravenöser Verabreichung vergleichbar; das Verteilungsvolumen beträgt im Steady-State etwa 140 Liter. Nach intramuskulärer und intravenöser Verabreichung von Ondansetron

wird eine äquivalente systemische Exposition erzielt.

Die Plasmaeiweißbindung ist mäßig (70–76 %).

Ondansetron und seine Metaboliten reichern sich bei Ratten in der Milch an; der Milch-Plasma-Quotient betrug 5,2.

#### Biotransformation

Ondansetron wird hauptsächlich über einen hepatischen Metabolismus über mehrere enzymatische Abbauewege aus dem systemischen Kreislauf eliminiert. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (Polymorphismus von Debrisoquin) hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ondansetron.

#### Exkretion

Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Die terminale Halbwertszeit beträgt etwa 3 Stunden.

#### Pädiatrische Patienten: Kinder und Jugendliche (Alter 1 Monat – 17 Jahre)

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1–4 Monaten (n = 19), die Operationen unterzogen wurden, war die gewichtsnormalisierte Clearance etwa 30 % niedriger als bei Patienten im Alter von 5–24 Monaten (n = 22), jedoch vergleichbar mit Werten bei Patienten im Alter von 3–12 Jahren. Die Halbwertszeit bei den 1–4 Monate alten Patienten wurde mit durchschnittlich 6,7 Stunden angegeben, im Vergleich dazu mit 2,9 Stunden bei den 5–24 Monate und den 3–12 Jahre alten Patienten. Die Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern bei den 1–4 Monate alten Patienten können zum Teil mit dem höheren Anteil des Gesamtkörperwassers bei Neugeborenen und Säuglingen und dem somit größeren Verteilungsvolumen für wasserlösliche Arzneistoffe wie Ondansetron erklärt werden.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter zwischen 3 und 12 Jahren, die eine Vollnarkose erhielten, waren die Absolutwerte sowohl für die Clearance als auch das Verteilungs-

volumen von Ondansetron im Vergleich zu den Werten bei Erwachsenen vermindert. Beide Parameter nahmen linear mit dem Körpergewicht zu und ab einem Alter von 12 Jahren näherten sie sich den Werten junger Erwachsener. Nach Normalisierung der Werte auf das Körpergewicht waren die Werte für die verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Durch eine gewichtsabhängige Dosierung können diese altersbedingten Veränderungen ausgeglichen werden; dadurch wird eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten erreicht.

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

Studien mit gesunden älteren Probanden zeigten eine leichte altersbedingte Zunahme sowohl der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) als auch der Halbwertszeit (5 Stunden).

#### Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–60 ml/min) sind nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen reduziert; dies führt zu einer geringen, klinisch jedoch irrelevanten Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit (5,4 Std). Eine Studie an Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die regelmäßige Hämodialyse benötigten (die Untersuchungen fanden zwischen den Dialyseterminen statt), zeigte dass die Pharmakokinetik von Ondansetron nach intravenöser Verabreichung im Wesentlichen unverändert ist.

#### Einschränkung der Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die systemische Clearance von Ondansetron nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung deutlich reduziert. Die Eliminationshalbwertszeit ist erheblich verlängert (15–32 Std.) und die orale Bioverfügbarkeit erreicht aufgrund des reduzierten präsystemischen Metabolismus fast 100 %.

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration (C <sub>max</sub> ):	32,22 ± 11,13 µg/l	33,68 ± 12,13 µg/l
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t <sub>max</sub> ):	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

### Geschlechtsspezifische Unterschiede

Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden hinsichtlich der Verteilung von Ondansetron nachgewiesen. Bei Frauen sind nach Verabreichung einer oralen Dosis Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption größer, die systemische Clearance und das (an das Gewicht angepasste) Verteilungsvolumen dagegen geringer.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Ondansetron und seine Stoffwechselprodukte werden bei Ratten in der Milch akkumuliert; das Milch/Plasma-Verhältnis betrug 5:2.

Eine Studie an klonierten humanen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Ondansetron das Potenzial besitzt, die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist unklar.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ondansetron B. Braun 4 mg Schmelztabletten und Ondansetron B. Braun 8 mg Schmelztabletten:

Aspartam,  
Pfefferminz-Aroma P0551,  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich],  
Lactose-Monohydrat,  
Crospovidon,  
Hyprolose (5,0–16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen),  
Calciumsilikat,  
Siliciumdioxid, kolloidal, wasserfrei.

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Keine

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ondansetron B. Braun 4 mg Schmelztabletten: 3 Jahre  
Ondansetron B. Braun 8 mg Schmelztabletten: 3 Jahre

Ondansetron darf nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

*Ondansetron B. Braun 4 mg Schmelztabletten*

*Ondansetron B. Braun 8 mg Schmelztabletten*

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

6 Schmelztabletten N 1

10 Schmelztabletten N 1

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

B. Braun Melsungen AG  
Carl-Braun-Straße 1  
34212 Melsungen  
Deutschland

Postanschrift:  
B. Braun Melsungen AG  
34209 Melsungen  
Deutschland

Tel.: +49 5661/71-0  
Fax: +49 5661/71-4567

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ondansetron B. Braun 4 mg Schmelztabletten: 66115.00.00  
Ondansetron B. Braun 8 mg Schmelztabletten: 66118.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen:  
14. Juli 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 22. Mai 2013

### 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt