

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Ondansetron-ratiopharm® 4 mg
Filmtabletten*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 4 mg Ondansetron als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 88,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Gelbe, längliche Filmtablette mit einseitiger Prägung „4“, die andere Seite ist glatt.

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

Ondansetron ist indiziert zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen als Folge einer zytotoxischen Chemotherapie und Radiotherapie sowie zur Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

Kinder:

Ondansetron ist indiziert zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei Kindern im Alter von ≥ 6 Monaten sowie zur Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Kindern ab einem Alter von 1 Monat.

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

Zum Einnehmen.

**4.2.1 Übelkeit und Erbrechen infolge einer
Chemotherapie und Radiotherapie
(CINV und RINV):****Erwachsene:**

Das emetogene Potenzial einer Krebsbehandlung hängt von den Dosierungen und Kombinationsschemata der durchgeführten Chemotherapie und Radiotherapie ab. Die Art der Anwendung und das Dosierungsschema sollten in Abhängigkeit vom Schweregrad des Erbrechens bestimmt werden.

**Emetogene Chemotherapie und
Radiotherapie:**

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

In der Regel werden den meisten Patienten, die eine emetogene Chemotherapie oder Radiotherapie erhalten, 8 mg Ondansetron als langsame intravenöse Injektion oder als intravenöse Kurzzeit-Infusion über einen Zeitraum von 15 Minuten direkt **vor der Behandlung** und **danach alle 12 Stunden 8 mg** oral verabreicht.

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

Zum Schutz vor verzögerter oder länger andauernder Emesis nach den ersten 24 Stunden sollte die orale Ondansetron-Gabe bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

Die empfohlene orale Dosierung beträgt 8 mg zweimal täglich.

Hochemetogene Chemotherapie, z.B. hoch dosiertes Cisplatin:

Bei Patienten, die eine hochemetogene Chemotherapie z.B. mit hoch dosiertem Cisplatin erhalten, kann Ondansetron intravenös angewendet 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.

Zum Schutz vor verzögerter oder länger andauernder Emesis nach den ersten 24 Stunden sollte die orale Ondansetron-Gabe bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

Die empfohlene orale Dosierung beträgt 8 mg zweimal täglich.

Kinder und Jugendliche:

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei Kindern im Alter von ≥ 6 Monaten und Jugendlichen

Die Dosis bei CINV kann auf der Grundlage der Körperoberfläche oder des Körpergewichts errechnet werden – siehe unten. In pädiatrischen klinischen Studien wurde Ondansetron in 25 bis 50 ml einer Kochsalzlösung oder anderen geeigneten Infusionsflüssigkeit verdünnt (siehe Hinweise für den Gebrauch und zur Handhabung) über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert. Eine körpergewichtsbasierte Dosierung führt zu höheren Gesamttagesdosen im Vergleich zu einer Dosierung auf der Grundlage der Körperoberfläche (siehe Abschnitt 4.4).

Ondansetron zur Injektion sollte in einer 5 %igen Dextrose- oder 0,9 %igen Natriumchloridlösung oder einer anderen geeigneten Infusionsflüssigkeit (siehe Hinweise für den Gebrauch und zur Handhabung) verdünnt und über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert werden.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Verwendung von Ondansetron zur Vorbeugung verzögerter oder verlängerter CINV vor. Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Verwendung von Ondansetron bei Radiotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Kindern vor.

Dosierung nach Körperoberfläche:

Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als Einzeldosis von 5 mg/m² intravenös zu verabreichen. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Die orale Gabe kann nach zwölf Stunden beginnen und für bis zu 5 Tage fortgeführt werden (siehe Tabelle 1 unten).

Die Gesamttagesdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Dosierung nach Körpergewicht:

Eine körpergewichtsbasierte Dosierung führt zu höheren Gesamttagesdosen im Vergleich zu einer Dosierung auf der Grundlage der Körperoberfläche (siehe Abschnitt 4.4). Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als Einzeldosis von 0,15 mg/kg intravenös zu verabreichen. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten. Zwei weitere intravenöse Dosen können in Abständen von jeweils 4 Stunden verabreicht werden. Die Gesamttagesdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Die orale Gabe kann nach zwölf Stunden beginnen und für bis zu 5 Tage fortgeführt werden (siehe Tabelle 2 unten).

Tabelle 1: Körperoberflächenbasierte Dosierung bei Chemotherapie – Kinder im Alter von ≥ 6 Monaten und Jugendliche

Körperoberfläche	Tag 1 ^{a, b}	Tage 2–6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i. v. 2 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden
$\geq 0,6$ m ²	5 mg/m ² i. v. 4 mg Sirup oder Tablette nach 12 Stunden	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden
> 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 intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Gesamttagesdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

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

Gewicht	Tag 1 ^{a, b}	Tage 2–6 ^b
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen zu 0,15 mg/kg in Abständen von je 4 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen zu 0,15 mg/kg in Abständen von je 4 Stunden	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Stunden

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Gesamttagesdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten:**CINV und RINV**

Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahren gut vertragen. Eine Anpassung von Dosis, Verabreichungshäufigkeit oder Art der Anwendung ist nicht erforderlich.

Siehe auch 4.2.3 „Besondere Patientengruppen“

4.2.2 Postoperative Übelkeit und**Erbrechen (PONV):****Vorbeugung postoperativer Übelkeit und Erbrechen:****Erwachsene:**

Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase: Ondansetron kann oral angewendet oder intravenös injiziert werden.

Ondansetron kann als Einzeldosis von 4 mg als langsame intravenöse Injektion bei der Einleitung der Narkose verabreicht werden.

Zur Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen beträgt die empfohlene Dosierung 16 mg, die 1 Stunde vor der Narkose verabreicht wird.

Alternativ 8 mg 1 Stunde vor der Narkose, gefolgt von 2 weiteren Dosen von jeweils 8 mg im Abstand von 8 Stunden.

Behandlung von bestehender postoperativer Übelkeit und Erbrechen:

Zur Behandlung von bestehender postoperativer Übelkeit und Erbrechen wird die Gabe einer Injektion empfohlen.

Pädiatrische Population:**Postoperative Übelkeit und Erbrechen****bei Kindern ≥ 1 Monat und Jugendliche**

Es wurden keine Studien zur Verwendung von oral verabreichtem Ondansetron zur Vorbeugung oder Behandlung von PONV durchgeführt; zu diesem Zweck wird eine langsame intravenöse 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.

Ältere Patienten:

Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron zur Vorbeugung und Behandlung der postoperativen Übelkeit und Erbrechen bei älteren Patienten liegen nur in beschränktem Umfang vor. Jedoch wird Ondansetron von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

Siehe auch 4.2.3 „Besondere Patientengruppen“

4.2.3 Besondere Patientengruppen:**Eingeschränkte Nierenfunktion:**

Eine Anpassung von Tagesdosis, Verabreichungshäufigkeit oder Art der Anwendung ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion:

Bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Ondansetron-Clearance erheblich vermindert und die Serumhalbwertszeit signifikant verlängert. Bei diesen Patienten sollte eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränktem Spartein/Debrisoquin-Metabolismus:

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Personen mit eingeschränktem Spartein- und Debrisoquin-Metabolismus unverändert. Infolgedessen unterscheidet sich der Substanzspiegel dieser Patienten bei wiederholter Gabe von Ondansetron nicht von dem der Allgemeinbevölkerung. Eine Anpassung von Tagesdosis oder Verabreichungshäufigkeit ist nicht erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten beobachtet, die auch überempfindlich auf andere selektive 5-HT₃-Rezeptor-Antagonisten reagieren. Respiratorische Ereignisse sind symptomatisch zu behandeln und vom Arzt mit besonderer Aufmerksamkeit zu betrachten, da es sich dabei um Vorläufersymptome für Überempfindlichkeitsreaktionen handeln kann.

Ondansetron führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls. 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.

Da bekannt ist, dass Ondansetron die Dauer der Dickdampassage verlängert, sollten Patienten mit Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion nach der Anwendung überwacht werden.

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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktoseintoleranz, Laktasemangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kinder und Jugendliche:

Pädiatrische Patienten, die Ondansetron zusammen mit hepatotoxischen chemotherapeutischen Wirkstoffen erhalten, sind sorgfältig auf eine eingeschränkte Leberfunktion hin zu überwachen.

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV):

Wird die Dosis auf der Grundlage mg/kg berechnet und werden drei Dosen im Abstand von jeweils 4 Stunden verabreicht, so ist die Gesamttagesdosis höher als bei der Gabe einer Einzeldosis von 5 mg/m², gefolgt von einer oralen Dosis. Die vergleichbare Wirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Dosierungsformen wurde in klinischen Studien bisher nicht untersucht. Studienübergreifende Vergleiche lassen auf eine ähnliche Wirksamkeit beider Dosierungsformen schließen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Ondansetron den Metabolismus anderer Arzneimittel, die häufig gleichzeitig angewendet werden, induziert oder hemmt. Spezielle Studien haben gezeigt, dass keine Wechselwirkungen auftreten, wenn Ondansetron zusammen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Tramadol, Alfentanil, Morphin, Lignocain, Propofol und Thiopental verabreicht wird.

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:

Bei Verabreichung von Ondansetron zusammen mit Apomorphin-Hydrochlorid wurde von hochgradiger Hypotonie und Bewusstseinsverlust berichtet, weshalb die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert ist.

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 Fetus, 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 ergaben, dass Ondansetron in die Milch säugender Tiere übergeht. Es wird daher empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, ihre Säuglinge nicht stillen.

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

In psychomotorischen Tests führt Ondansetron weder zu einer Einschränkung der Leistung noch zu einer Sedierung. Aufgrund der Pharmakologie von Ondansetron sind keine nachteiligen Auswirkungen auf solche Aktivitäten zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Liste unerwünschter Reaktionen

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse wird wie folgt bewertet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$; einschließlich einzelner Meldungen), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufige, häufige und gelegentlich auftretende Ereignisse wurden allgemein aus Daten klinischer Studien ermittelt. Die Inzidenz bei Placebogabe wurde berücksichtigt. Seltene und sehr seltene Ereignisse wurden allgemein aus spontanen Daten aus der Post-Marketing-Phase ermittelt.

Die nachstehenden Häufigkeiten sind für die standardmäßig empfohlenen Dosierungen von Ondansetron geschätzt worden. Die bei Kindern und Jugendlichen auftretenden unerwünschten Ereignisse waren mit jenen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Sofortige Überempfindlichkeitsreaktionen, in manchen Fällen schwer, einschließlich Anaphylaxie. Eine Anaphylaxie kann tödlich sein.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die überempfindlich gegenüber anderen selektiven 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten sind.

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidalen Reaktionen, wie z. B. dystone Reaktionen, Krisis oculogyris und Dyskinesie)¹

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

Herzkrankungen:

Gelegentlich: Brustschmerzen (mit oder ohne ST-Streckensenkung), Herzrhythmusstörungen, 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

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Asymptomatische Erhöhungen der Leberfunktionswerte³

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

Anzeichen und Symptome

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). Folgende Symptome wurden beobachtet: Sehstörungen, schwere Obstipation, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block 2. Grades. Ondansetron führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls. Bei einer Überdosierung wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

Behandlung

Es gibt kein spezifisches Antidot für Ondansetron, daher sollte bei Verdacht auf Überdosierung nach Bedarf eine symptomatische und supportive Therapie eingeleitet 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-5HT₃-Antagonisten
ATC-Code: A04AA01

Ondansetron ist ein starker, hoch selektiver 5HT₃-Rezeptorantagonist. Der exakte Wirkmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapie und Radiotherapie können zur Freisetzung von 5HT im Dünndarm führen; dadurch wird über vagale Afferenzen unter Vermittlung von 5HT₃-Rezeptoren der Brechreflex ausgelöst. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung vagaler Afferenzen kann auch eine Freisetzung von 5HT im Bereich der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels verursachen; über einen zentralen Mechanismus fördert dies ebenfalls die Emesis. Somit

beruht die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung der durch zytotoxische Chemotherapie und Radiotherapie induzierten Nausea und Emesis wahrscheinlich auf seiner antagonistischen Wirkung an den 5HT₃-Rezeptoren von Neuronen im peripheren und im zentralen Nervensystem. Die Wirkmechanismen bei Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase sind nicht bekannt; möglicherweise gibt es gemeinsame Reaktionsbahnen mit der zytotoxisch induzierten Form von Übelkeit und Erbrechen.

In einer pharmako-psychologischen Studie an Probanden zeigte Ondansetron keinen sedativen Effekt.

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Prolaktinkonzentration im Plasma.

Die Anwendung von Ondansetron bei Opiat-induziertem Erbrechen ist bisher nicht etabliert.

Kinder und Jugendliche:

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Die Wirksamkeit von Ondansetron zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Chemotherapie zur Krebsbehandlung wurde in einer doppelblinden randomisierten Studie an 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren bewertet (S3AB3006). An den Tagen der Chemotherapie erhielten die Patienten entweder Ondansetron 5 mg/m² intravenös + Ondansetron 4 mg oral nach 8–12 Stunden oder Ondansetron 0,45 mg/kg intravenös + Placebo oral nach 8–12 Stunden. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron Sirup zweimal täglich für 3 Tage. Eine vollständige Kontrolle der Emesis am schlimmsten Tag der Chemotherapie wurde bei 49 % (5 mg/m² intravenös + Ondansetron 4 mg oral) bzw. 41 % (0,45 mg/kg intravenös + Placebo oral) der Patienten erreicht. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron Sirup zweimal täglich für 3 Tage.

Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie (S3AB4003) an 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren zeigte vollständige Kontrolle der Emesis am schlimmsten Tag der Chemotherapie bei:

- 73 % der Patienten, wenn Ondansetron intravenös in einer Dosierung von 5 mg/m² zusammen mit 2–4 mg Dexamethason oral verabreicht wurde;
- 71 % der Patienten, wenn Ondansetron als Sirup in einer Dosierung von 8 mg + 2–4 mg Dexamethason oral an den Tagen der Chemotherapie verabreicht wurde.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron Sirup zweimal täglich für 2 Tage.

Die Wirksamkeit von Ondansetron wurde in einer offenen, nicht komparativen, einarmigen Studie (S3A40320) an 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten untersucht. Alle Kinder erhielten drei intravenöse Dosen zu je 0,15 mg/kg Ondansetron, 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und dann vier und acht Stunden nach der ersten Dosis. Eine vollständige Kontrolle der Emesis wurde bei 56 % der Patienten erreicht.

In einer weiteren offenen, nicht komparativen, einarmigen Studie (S3A239) wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg Ondansetron, gefolgt von zwei oralen Dosen zu je 4 mg Ondansetron bei Kindern unter 12 Jahren und je 8 mg bei Kindern ab 12 Jahren (Gesamtzahl der Kinder n = 28) bewertet. Eine vollständige Kontrolle der Emesis wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron zur Verhinderung postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie an 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten (Alter nach Empfängnis \geq 44 Wochen, Gewicht \geq 3 kg) untersucht. Bei den eingeschlossenen Patienten sollte eine Operation unter Vollnarkose durchgeführt werden, und die Patienten wiesen einen ASA-Status \leq III auf. Eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg wurde innerhalb von fünf Minuten nach Einleitung der Anästhesie verabreicht. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer emetischen Episode während der 24-stündigen Untersuchungsperiode (ITT) war bei den Patienten, die Placebo erhielten, größer als bei jenen, die Ondansetron erhielten (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Vier doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien wurden an 1.469 männlichen und weiblichen Patienten (im Alter von 2 bis 12 Jahren), die sich einer Vollnarkose unterziehen mussten, durchgeführt. Die Patienten erhielten randomisiert entweder intravenöse Einzeldosen Ondansetron (0,1 mg/kg bei Kindern mit bis zu 40 kg, 4 mg bei Kindern über 40 kg; n = 735) oder Placebo (n = 734). Das Studienmedikament wurde über mindestens 30 Sekunden unmittelbar vor oder nach der Einleitung der Anästhesie verabreicht. Ondansetron war bei der Verhinderung von Übelkeit und Erbrechen signifikant wirksamer als Placebo. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach oraler Anwendung wird Ondansetron passiv und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Es unterliegt einem First-pass-Metabolismus (die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 60 %). Die maximale Plasmakonzentration beträgt nach einer Dosis von 8 mg ca. 30 ng/ml und wird nach ungefähr 1,5 Stunden erreicht. Bei Dosen über 8 mg nimmt die systemische Exposition gegenüber dem Wirkstoff überproportional zu;

dies kann mit einem geringeren First-pass-Metabolismus bei höheren oralen Dosen zusammenhängen. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Anwendung wird durch Nahrungsaufnahme leicht erhöht, durch Antazida dagegen nicht beeinflusst. Untersuchungen an gesunden älteren Probanden ergaben einen leichten, aber klinisch irrelevanten altersbedingten Anstieg sowohl der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) als auch der Halbwertszeit (5 Stunden) von Ondansetron. Geschlechtsspezifische Unterschiede von Ondansetron wurden nachgewiesen: bei Frauen sind Rate und Ausmaß der Resorption nach oraler Anwendung größer, die systemische Clearance und das Verteilungsvolumen (angepasst an das Körpergewicht) geringer.

Ondansetron verhält sich nach oraler, intramuskulärer (i.m.) und intravenöser (i.v.) Verabreichung ähnlich: die terminale Halbwertszeit beträgt ca. 3 Stunden, das Steady-state-Verteilungsvolumen ca. 140 Liter. Die systemische Exposition ist nach intramuskulärer und intravenöser Anwendung von Ondansetron gleich.

Eine intravenöse Infusion mit 4 mg Ondansetron, verabreicht über 5 Minuten, führt zu maximalen Plasmakonzentrationen von ca. 65 ng/ml. Nach intramuskulärer Injektion von Ondansetron werden innerhalb von 10 Minuten maximale Plasmakonzentrationen von ca. 25 ng/ml erzielt.

Ondansetron ist nicht stark proteingebunden (70–76 %). Ein direkter Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und antiemetischem Effekt wurde nicht bewiesen. Aus dem systemischen Kreislauf wird Ondansetron vorwiegend durch Abbau in der Leber über verschiedene enzymatische Abbauelemente eliminiert. Weniger als 5 % der resorbierten Dosen werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron sind nach wiederholter Verabreichung unverändert.

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 unterziehen mussten, erfolgte die nach Gewicht normalisierte Clearance um etwa 30 % langsamer als bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten (n = 22), war jedoch mit der Clearance bei den Patienten zwischen 3 und 12 Jahren vergleichbar. Die Halbwertszeit in der Patientenpopulation

Tabelle 3: Vorbeugung und Behandlung von PONV bei pädiatrischen Patienten – Therapieansprechen über 24 Stunden

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-Wert
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Keine Übelkeit	64	51	0,004
S3GT11	Keine Emesis	50	47	0,004

CR = keine emetischen Episoden, Notfallmedikation oder Absetzen

im Alter von 1 bis 4 Monaten betrug durchschnittlich 6,7 Stunden, verglichen mit 2,9 Stunden bei Patienten im Altersbereich 5 bis 24 Monate und 3 bis 12 Jahre. Die Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern in der Patientenpopulation im Alter von 1 bis 4 Monaten lassen sich teilweise durch den höheren Anteil an Wasser im Körper bei Neugeborenen und Säuglingen und ein höheres Verteilungsvolumen für wasserlösliche Arzneimittel wie Ondansetron erklären.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren, die sich einer Operation mit Vollnarkose unterziehen mussten, waren die absoluten Werte sowohl für die Clearance als auch für das Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu den Werten erwachsener Patienten niedriger. Beide Parameter erhöhten sich linear mit dem Körpergewicht, und im Alter von 12 Jahren näherten sich die Werte der Patienten den Werten junger Erwachsener an. Nach Normalisierung bezüglich Körpergewicht waren die Werte für Clearance und Verteilungsvolumen zwischen den unterschiedlichen Altersgruppen ähnlich. Die körperlsgewichts-basierte Dosierung kompensiert die altersbezogenen Unterschiede und normalisiert die systemische Exposition bei pädiatrischen Patienten.

In einer Studie mit 21 Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren, bei denen ausgewählte chirurgische Eingriffe unter Vollnarkose durchgeführt wurden, waren die absoluten Werte für die Clearance und das Verteilungsvolumen von Ondansetron nach einmaliger intravenöser Verabreichung von 2 mg (3–7-Jährige) bzw. 4 mg (8–12-Jährige) reduziert. Das Ausmaß der Veränderung war altersabhängig mit einer Abnahme der Clearance von ca. 300 ml/min bei Zwölfjährigen, auf 100 ml/min bei Dreijährigen. Das Verteilungsvolumen sank von ca. 75 Litern bei Zwölfjährigen auf 17 Liter bei Dreijährigen. Die Anwendung einer am Gewicht orientierten Dosierung (0,1 mg/kg Körpergewicht bis zu einer Maximaldosis von 4 mg) gleicht diese Unterschiede aus und normalisiert die systemische Exposition bei pädiatrischen Patienten.

Die populationsbezogene pharmakokinetische Analyse wurde an 428 Patienten (Krebspatienten, Patienten vor Operation und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren nach der intravenösen Verabreichung von Ondansetron vorgenommen. Laut dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Gabe bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit jener bei Erwachsenen, mit Ausnahme von Säuglingen im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Volumen war altersbezogen, jedoch nicht altersbezogen, mit Ausnahme von Säuglingen im Alter von 1 bis 4 Monaten, oder zeigte einfach inhärente Variabilität aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die in dieser Altersgruppe untersucht wurden. Da Patienten unter 6 Monaten nur eine Einzeldosis gegen postoperative Übelkeit und Erbrechen erhalten, ist

eine geringere Clearance wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15–60 ml/min) ist sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron vermindert und die Eliminationshalbwertszeit infolgedessen geringfügig verlängert (auf 5,4 Stunden), was aber klinisch irrelevant ist. In einer Studie an Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, die einer regelmäßigen Hämodialyse bedurften, war die Pharmakokinetik von Ondansetron nach intravenöser Verabreichung (bei Untersuchung zwischen den Dialyseterminen) im Wesentlichen unverändert.

Ältere Patienten

Untersuchungen an gesunden älteren Probanden ergaben einen leichten altersbedingten Anstieg sowohl der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) als auch der Halbwertszeit (5 Stunden).

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Verabreichung an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich reduziert und die Eliminationshalbwertszeit verlängert (15–32 Stunden). Die orale Bioverfügbarkeit erreicht infolge des verminderten präsystemischen Metabolismus fast 100 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

5.3.1 Akute Toxizität:

Die akute Toxizität von Ondansetron wurde bis zu nicht-letalen Maximaldosen an Ratten (100 mg/kg KG oral und 15 mg/kg KG i.v.) und an Mäusen (10 mg/kg KG oral, 1 mg/kg KG i.v.) untersucht. Bei hohen Dosierungen zeigten sich zentralnervöse Störungen in Form von Verhaltensänderungen. Diese waren der dosislimitierende Faktor.

5.3.2 Toxizität nach wiederholten Dosen:

Orale Verabreichung:

Es wurden Untersuchungen an Ratten (bis zu 18 Monaten) und Hunden (bis zu 12 Monaten) durchgeführt. Verhaltensänderungen traten nur bei höheren Dosierungen auf. Bei Ratten wurde eine vorübergehende Erhöhung der Alanin-Aminotransferase ohne Anzeichen einer Hepatotoxizität beobachtet. Eine beobachtete Bindung an Melanin und bestimmte Elastin-haltige Gewebe hatte keine toxikologische Bedeutung.

Intravenöse Verabreichung:

Es wurden Studien an Ratten und Hunden durchgeführt. Wie nach oraler Gabe wurden vorübergehende Verhaltensänderungen beobachtet. Bei hohen Dosen, wesentlich höher als die therapeutische Dosis beim Menschen, wurde Tremor beobachtet (Ratte: 12 mg/kg KG; Hund: 6,75 mg/kg KG). Bei Ratten zeigte sich ein vorübergehender, geringer Anstieg der Alanin-Aminotransferase. Bei Hunden wurden lokale dosisabhängige Irritationen an der Injektionsstelle beobachtet, die jedoch nur bei der hohen Konzentration von 6,75 mg/ml auftraten. Bei Konzentrationen, die in der Therapie des Menschen

angewendet werden, wurden keine Reizungen bei der Anwendung an Hunden beobachtet.

5.3.3 Reproduktionstoxizität:

An Ratten und Kaninchen wurden Studien mit oraler und intravenöser Gabe durchgeführt. Die Untersuchungen lieferten keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung von Ondansetron. Ondansetron gelangt in die Plazenta von Ratten und Kaninchen.

Unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität und postnatale Entwicklung wurden nicht beobachtet. Ondansetron und seine Metaboliten reichern sich in der Milch von Ratten an, das Milch/Plasma-Verhältnis betrug 5,2.

5.3.4 Mutagenität:

Ondansetron wurde einer umfangreichen Mutagenitätsprüfung unterzogen; es wurde kein mutagenes Potential festgestellt.

5.3.5 Kanzerogenität:

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

5.3.6 Weitere Studien:

Ondansetron blockierte in mikromolaren Konzentrationen geklonte HERG-Kaliumkanäle des menschlichen Herzens. Die klinische Relevanz dieses Ergebnisses ist unklar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Macrogol 6000, Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172).

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

Transparente oder weiß-opaque PVC/PVdC Aluminium Blisterpackungen. Packungen mit 6, 10 und 30 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Mitvertrieb:

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

AKP-Plus Dienstleistungs GmbH
Hemsack 15b
59174 Kamen

FASEDO GmbH
Charles-de-Gaulle-Str.4
81737 München

8. ZULASSUNGSNUMMER

61927.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
27.04.2005

Datum der Verlängerung der Zulassung:
10.05.2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt