



Setofilm® 4 mg/8 mg Schmelzfilme

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Setofilm 4 mg Schmelzfilme
Setofilm 8 mg Schmelzfilme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Setofilm 4 mg Schmelzfilme:
Jeder Schmelzfilm enthält 4 mg Ondansetron (als Base).

Setofilm 8 mg Schmelzfilme:
Jeder Schmelzfilm enthält 8 mg Ondansetron (als Base).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelzfilm.

Setofilm 4 mg Schmelzfilm:
Weißer, rechteckiger (Größe 3 cm²), schnell löslicher Schmelzfilm.

Setofilm 8 mg Schmelzfilm:
Weißer, rechteckiger (Größe 6 cm²), schnell löslicher Schmelzfilm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

- Prophylaxe von durch moderat emetogene Chemotherapie induzierter akuter Übelkeit und Erbrechen.
- Prophylaxe und Behandlung von durch moderat bis hoch emetogene Chemotherapie induzierter verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen.
- Prophylaxe und Behandlung von durch hoch emetogene Strahlentherapie induzierter akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen.
- Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

Kinder und Jugendliche:

- Kontrolle von durch Chemotherapie induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Kindern ab 6 Monaten.
- Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Kindern ab 4 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Setofilm ist nur zur oralen Anwendung geeignet. Für andere Anwendungsformen ist die jeweils entsprechende SmPC heranzuziehen.

Setofilm kann bei Patienten mit erweitertem Risiko zur Aspiration empfohlen werden. Setofilm kann für Patienten mit Schluck-schwierigkeiten, wie ältere Menschen oder Kinder, hilfreich sein.

Art der Anwendung

- Entnehmen Sie Setofilm Schmelzfilme aus jedem einzelnen Beutel wie folgt und achten Sie darauf, den Schmelzfilm nicht zu beschädigen.
- Öffnen Sie den Beutel nur an der Aufreißhilfe und ziehen Sie diese langsam ab. Den Beutel nicht aufschneiden.
- Überprüfen Sie den Film vor der Verwendung auf Beschädigungen. Benutzen Sie nur unbeschädigte Filme.

Tabelle 1: BSA- und gewichtsbasierte Dosierung bei Chemotherapie

BSA	Tag 1 ^{a,b}	Tag 2–6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v.* plus 2 mg** oral nach 12 Stunden	2 mg** oral alle 12 Stunden
> 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v.* plus 4 mg oral nach 12 Stunden	4 mg oral alle 12 Stunden
Gewicht	Tag 1 ^{a,b}	Tag 2–6 ^b
≤ 10 kg	Bis zu 3 i.v.* Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Stunden	2 mg** oral alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 i.v.* Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Stunden	4 mg oral alle 12 Stunden

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

^b Die gesamte Tagesdosis darf die Dosis für Erwachsene von 32 mg nicht überschreiten.

* Setofilm ist nur zur oralen Anwendung geeignet und nicht in einer Darreichungsform zur intravenösen Anwendung verfügbar

** Setofilm ist nur als Schmelzfilm 4 mg und 8 mg verfügbar. Es ist nicht möglich, den Schmelzfilm zu zerteilen, um eine 2 mg-Dosis zu erhalten.

- Bevor der Setofilm Schmelzfilm auf die Zunge gelegt wird, sollte der Mund leer sein. Der Setofilm Schmelzfilm sollte mit einem trockenen Finger auf die Zunge gelegt werden.
- Der Schmelzfilm löst sich in der Speichelflüssigkeit ohne Wasser in wenigen Sekunden und kann anschließend geschluckt werden.

Dosierung

4.2.1 Durch Chemotherapie und Strahlentherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen

Erwachsene:

Das emetogene Potenzial der Krebsbehandlung variiert entsprechend der angewendeten Dosen und Kombinationen der Chemo- und Strahlentherapie. Die Wahl des Dosierungsschemas sollte durch den Schweregrad der emetogenen Provokation bestimmt werden.

Emetogene Chemotherapie und Radiotherapie:

Ondansetron kann entweder rektal, oral, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Setofilm ist eine Formulierung zur oralen Anwendung. Die empfohlene Dosis ist 8 mg 1 bis 2 Stunden vor der Behandlung, gefolgt von 8 mg oral 12 Stunden später.

Zur Vorbeugung und Behandlung von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die Behandlung mit Setofilm bis zu 5 Tage nach einer Behandlung fortgesetzt werden. Die empfohlene orale Dosis beträgt zweimal täglich 8 mg.

Hoch emetogene Chemotherapie (z.B. Cisplatin hochdosiert)

Ondansetron kann entweder oral, rektal, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

Setofilm ist eine Formulierung zur oralen Anwendung. Die empfohlene Dosis ist 24 mg, zusammen mit oral 12 mg Dexamethason-Natriumphosphat 1 bis 2 Stunden vor der Behandlung.

Zur Vorbeugung und Behandlung von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die Behandlung mit Setofilm bis zu 5 Tage nach einer Behandlung fortgesetzt werden. Die empfohlene orale Dosis beträgt zweimal täglich 8 mg.

Kinder und Jugendliche:

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen (CINV):

Die Dosis bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) lässt sich auf Basis der Körperoberfläche (BSA) oder des Gewichts berechnen – siehe oben stehende Tabelle 1. Gewichtsbasierte Dosisberechnungen führen zu höheren Tagesdosen im Vergleich zur BSA-basierten Dosierung – siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Vermeidung der Chemotherapie-induzierten verzögert auftretenden oder anhaltenden Übelkeit und des Erbrechens (CINV) oder zur Anwendung von Ondansetron zur Vermeidung der Strahlentherapie-induzierten Übelkeit und des Erbrechens (RINV) bei Kindern vor.

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis verabreicht werden. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Zwölf Stunden später kann die orale Dosierung beginnen und bis zu 5 Tage lang fortgesetzt werden. Siehe oben stehende Tabelle 1.

Die gesamte Tagesdosis darf die Dosis für Erwachsene von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten:

Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahren gut vertragen. Eine Anpassung der täglichen Dosis, der Häufigkeit der Verabreichung oder des Verabreichungswegs ist nicht erforderlich.

Die Anwendung von Ondansetron zur Vermeidung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit der Chemo- und Strahlentherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern sollte unter Berücksichtigung der geltenden Praxis und entsprechender Leitlinien erfolgen.

4.2.2 Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Erwachsene:

Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Die zur Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen empfohlene Dosis beträgt 16 mg 1 Stunde vor der Anästhesie.

Setofilm® 4 mg/8 mg Schmelzfilme



Alternativ werden 8 mg 1 Stunde vor der Anästhesie eingenommen, gefolgt von 2 weiteren Dosen von 8 mg im Abstand von je 8 Stunden.

Behandlung einer bestehenden PONV:

Zur Behandlung einer bestehenden PONV wird die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung als Injektion empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Zur Vorbeugung und Behandlung von PONV wird eine langsame intravenöse Injektion empfohlen.

Alternativ kann Setofilm bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 40 kg als orale Einzeldosis von 4 mg 1 Stunde vor der Anästhesie gegeben werden, gefolgt von einer weiteren 4-mg-Dosis nach 12 Stunden.

Es liegen keine Daten zur Behandlung von PONV bei Kindern unter 2 Jahren mit Ondansetron vor.

Ältere Patienten:

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

Spezielle Patientengruppen – beide

Indikationen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei diesen Patienten sind Änderungen der täglichen Dosis, der Häufigkeit der Verabreichung oder des Verabreichungswegs nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die Clearance von Ondansetron ist deutlich verringert und die Halbwertszeit im Serum ist deutlich verlängert bei Patienten mit moderat oder erheblich eingeschränkter Leberfunktion. Bei diesen Patienten sollte eine tägliche Dosis von 8 mg nicht überschritten werden.

Patienten mit verringertem Metabolismus von Spartein/Debrisoquin:

Die Halbwertszeit des Abbaus von Ondansetron ist nicht verändert bei Patienten mit verringerter Metabolisierung von Spartein und Debrisoquin. Somit führt die wiederholte Gabe zu Spiegeln, die nicht von der Gesamtpopulation abweichen. Bei diesen Patienten ist keine Anpassung der Tagesdosis erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ondansetron oder einen anderen selektiven 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (z.B. Granisetron, Dolasetron) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile. Siehe Abschnitt 6.1.
- Aufgrund von Berichten zu ausgeprägter Hypotonie und Bewusstlosigkeit bei gleichzeitiger Gabe von Ondansetron mit Apomorphinhydrochlorid ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden beobachtet bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere selektive 5-HT₃-Rezeptor Antagonisten. Atemwegsbeschwerden sollten symptomatisch behandelt werden und Ärzte sollten diese als erste Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen betrachten.

Ondansetron verlängert das QT-Intervall in dosisabhängiger Weise (siehe Klinische Pharmakologie). Außerdem wurde nach der Marktzulassung über Fälle von Torsade de pointes bei Patienten berichtet, die Ondansetron erhielten. Bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom sollte Ondansetron vermieden werden. Mit Vorsicht ist es Patienten zu verabreichen, die eine Verlängerung des QTc-Intervalls aufweisen oder entwickeln könnten, inklusive Patienten mit Elektrolytstörungen, Herzinsuffizienz oder Bradyarrhythmien sowie Patienten, die andere Arzneimittel anwenden, die zu einer QT-Verlängerung oder Elektrolytstörungen führen können.

Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sollte vor der Verabreichung von Ondansetron korrigiert werden. Es liegen Berichte aus der Zeit nach der Marktzulassung über Patienten vor, die nach der gleichzeitigen Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs)) an einem Serotonin-Syndrom (einhergehend mit psychischen Veränderungen, autonomer Instabilität und neuromuskulären Störungen) erkrankten. Wenn die gleichzeitige Behandlung mit Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch zwingend erforderlich ist, wird eine entsprechende Überwachung des Patienten empfohlen.

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

Bei Patienten mit einer adenotonsillären Operation kann die Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron okkulte Blutungen maskieren. Deshalb sollten solche Patienten nach Gabe von Ondansetron sorgfältig überwacht werden.

Kinder und Jugendliche:

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

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen:

Wenn die Dosis auf einer mg/kg-Basis berechnet wird und drei Dosen in 4-stündigen Abständen verabreicht werden, wird die Gesamtdosis höher sein als bei einer Einzeldosis von 5 mg/m², gefolgt von einer oralen Dosis. Die Wirksamkeit dieser beiden Dosierungsschemata wurde nicht in klinischen Studien verglichen. Vergleiche zwi-

schen Studien weisen auf eine ähnliche Wirksamkeit für beide Regimes hin – siehe Abschnitt 5.1.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Ondansetron den Metabolismus anderer, oftmals gleichzeitig angewendeter Arzneimittel induziert oder inhibiert. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphium, Lignocain, Thiopental oder Propofol zeigt.

Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom P450 Enzyme metabolisiert: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Da zahlreiche Enzyme Ondansetron metabolisieren können, wird eine Enzymhemmung oder die verringerte Aktivität eines dieser Enzyme (z.B. genetisch bedingter CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert und sollte zu geringer oder nicht feststellbarer Veränderung der gesamten Ondansetron-Clearance oder der erforderlichen Dosis führen.

Es liegen Berichte aus der Zeit nach der Marktzulassung über Patienten vor, die nach der gleichzeitigen Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich SSRIs und SNRIs) an einem Serotonin-Syndrom (einhergehend mit psychischen Veränderungen, autonomer Instabilität und neuromuskulären Störungen) erkrankten. (Siehe Abschnitt 4.4).

Apomorphin: Aufgrund von Berichten über starke Hypotonie und Bewusstlosigkeit bei gleichzeitiger Gabe von Ondansetron mit Apomorphinhydrochlorid ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert.

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin: Bei Patienten, die mit starken CYP3A4-Induktoren behandelt wurden (z.B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) war die orale Ondansetron-Clearance erhöht und die Ondansetron-Konzentration im Blut war vermindert.

Tramadol: Daten aus kleinen Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron die analgetische Wirkung von Tramadol verringern kann.

Die Anwendung von Ondansetron mit QT-verlängernden Arzneimitteln kann zu zusätzlicher QT-Verlängerung führen. Eine gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z.B. Anthrazykline wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzumab), Antibiotika (wie Erythromycin), Antimykotika (wie Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablockern (wie Atenolol oder Timolol) können das Risiko von Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Ondansetron bei Anwendung während der Schwangerschaft beim

Setofilm® 4 mg/8 mg Schmelzfilme

Menschen wurde nicht nachgewiesen. Die Auswertung tierexperimenteller Studien zeigt keine direkt oder indirekt schädlichen Auswirkungen auf die embryonale/fetale Entwicklung, den Verlauf der Schwangerschaft und der peri- und postnatalen Entwicklung. Die Anwendung von Ondansetron in der Schwangerschaft wird jedoch nicht empfohlen, da tierexperimentelle Studien nicht immer Rückschlüsse auf die Reaktionen beim Menschen zulassen.

Stillzeit

Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron in die Milch von laktierenden Tieren übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Aus diesem Grund wird empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, ihre Säuglinge nicht stillen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Organklasse und Häufigkeit gelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$)

Das Auftreten sehr häufiger, häufiger und gelegentlicher Nebenwirkungen wurde generell aus klinischen Studien abgeleitet. Die Placebo-Inzidenz wurde berücksichtigt. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen wurden generell aus spontan aufgetretenen Fällen nach der Marktzulassung bestimmt. Die folgenden Häufigkeiten wurden bei der gemäß Anwendungsgebiete und Zubereitung jeweils empfohlenen Standarddosierung von Ondansetron erhoben.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, manchmal schwerwiegend, einschließlich Anaphylaxie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.

Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen einschließlich extrapyramidaler Störungen (wie okulogyre Krise/dystonische Reaktionen und Dyskinesie wurden beobachtet ohne eindeutige Evidenz für persistierende klinische Folgen).

Selten: Schwindel während rascher intravenöser Verabreichung.

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z.B. Schleiersehen), hauptsächlich während rascher intravenöser Verabreichung.

Sehr selten: Vorübergehende Blindheit, hauptsächlich während intravenöser Verabreichung.

In der Mehrzahl der berichteten Fälle von Blindheit war diese innerhalb von 20 Minuten beendet. Die meisten Patienten hatten eine Chemotherapie erhalten, die Cisplatin

enthielt. Einige Fälle von vorübergehender Blindheit wurden als kortikal bedingt berichtet.

Herzkrankungen

Gelegentlich: Arrhythmien, Brustschmerzen mit oder ohne ST-Streckensenkung, Bradykardie.

Selten: QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de Pointes)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl oder Flush.

Gelegentlich: Hypotonie.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatische Erhöhungen der Leberfunktionswerte.

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

Kinder und Jugendliche

Das Profil der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen war vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

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

Bisher ist wenig bekannt zur Überdosierung von Ondansetron, jedoch erhielt eine begrenzte Anzahl von Patienten eine Überdosis. Die berichteten Symptome waren visuelle Störungen, schwere Obstipation, Hypotonie und vaso-vagale Episoden mit vorübergehendem AV-Block 2. Grades. In allen Fällen gingen die Beschwerden vollständig zurück.

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

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Ondansetron, so dass in allen Fällen mit Verdacht auf Überdosierung eine angemessene symptomatische und unterstützende Therapie erfolgen sollte.

Der Gebrauch von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosierung von Ondansetron wird nicht empfohlen, da aufgrund der antiemetischen Wirkung von Ondansetron die Patienten darauf wahrscheinlich nicht reagieren können.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-5-HT₃-Antagonisten

ATC Code: A04AA01

Ondansetron ist ein potenter, hochselektiver 5-HT₃-Rezeptorantagonist.

Der genaue Wirkmechanismus der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt.

Chemotherapie und Strahlentherapie können die Freisetzung von 5HT im Dünndarm auslösen, welches durch Aktivierung afferenter Vagusneuronen über 5HT₃-Rezeptoren Brechreiz auslöst. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung afferenter Vagusneuronen kann außerdem die Freisetzung von 5HT auslösen in der Area postrema, die am Boden des vierten Ventrikels liegt, was über einen zentralen Mechanismus auch Erbrechen auslösen kann. Somit beruht die Wirkung von Ondansetron bei der Kontrolle der durch zytotoxische Chemotherapie und Strahlentherapie hervorgerufenen Übelkeit und Erbrechen wahrscheinlich auf einem Antagonismus an 5-HT₃-Rezeptoren an Neuronen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem. Der Wirkmechanismus bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt, könnte aber auf dem gleichen Weg wie bei der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen erfolgen. Ondansetron verursacht keine Veränderung der Prolaktinkonzentration im Plasma.

Die Rolle von Ondansetron bei Opiat-induziertem Erbrechen wurde noch nicht geklärt. Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Mofloxacin) 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 (Fridericia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 19,6 msec (21,5 msec). Bei der niedrigeren getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90 %-KI) des QTcF-Intervalls (Fridericia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 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:

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei der Kontrolle von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit wurde in einer doppelblinden randomisierten Studie bei 415 Patienten von 1 bis 18 Jahren untersucht. An den Chemotherapie-Tagen erhielten die

Setofilm® 4 mg/8 mg Schmelzfilme



Patienten entweder Ondansetron 5 mg/m² i.v. + nach 8–12 Stunden Ondansetron 4 mg p.o. oder Ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + nach 8–12 Stunden Placebo p.o. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich über 3 Tage. Eine vollständige Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie wurde erreicht bei

- 49 % (5 mg/m² i.v. + Ondansetron 4 mg oral), und
- 41 % (0,45 mg/kg i.v. + Placebo oral).

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich über 3 Tage. Zwischen beiden Behandlungsgruppen bestand kein Unterschied in der Häufigkeit oder der Art der Nebenwirkungen.

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 438 Patienten von 1–17 Jahren wurde eine vollständige Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie erreicht bei

- 73 % der Patienten, wenn Ondansetron intravenös in einer Dosis von 5 mg/m² i.v. zusammen mit 2–4 mg Dexamethason oral verabreicht wurde
- 71 % der Patienten, wenn Ondansetron oral in einer Dosis von 8 mg zusammen mit 2–4 mg Dexamethason p.o. an den Tagen der Chemotherapie verabreicht wurde.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron oral zweimal täglich über 2 Tage. Zwischen beiden Behandlungsgruppen bestand kein Unterschied in der Häufigkeit oder der Art der Nebenwirkungen.

Die Wirksamkeit von Ondansetron wurde bei 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten in einer offenen, nicht-vergleichenden, einarmigen Studie untersucht. Alle Kinder erhielten drei Dosen Ondansetron von 0,15 mg/kg intravenös, die 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und danach vier und acht Stunden nach der ersten Dosis verabreicht wurden. Die komplette Kontrolle des Erbrechens wurde bei 56 % der Patienten erreicht.

Eine andere offene, nicht-vergleichende, einarmige Studie untersuchte die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg Ondansetron gefolgt von zwei Dosen Ondansetron von 4 mg für Kinder < 12 Jahre und 8 mg für Kinder ≥ 12 Jahren (Gesamtanzahl der Kinder n = 28). Eine vollständige Kontrolle des Erbrechens wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis von Ondansetron bei der Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten (Alter nach Empfängnis ≥ 44 Wochen, Gewicht ≥ 3 kg) untersucht. Bei den eingeschlossenen Patienten war eine Operation unter Vollnarkose geplant und sie hatten einen ASA-Status ≤ III. Eine Einzeldosis von 0,1 mg/kg Ondansetron wurde innerhalb von fünf Minuten nach Einleitung der Narkose verabreicht. Der Anteil der Patienten, die während des 24-stündigen Untersuchungszeitraums (ITT)

mindestens eine Episode von Erbrechen erlitten, war in der Placebo-Gruppe größer als in der Ondansetron-Gruppe (28 % vs. 11 %, p < 0.0001).

Vier doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien wurden durchgeführt mit insgesamt 1469 männlichen und weiblichen Patienten (Alter 2 bis 12 Jahre), die eine Vollnarkose erhielten. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Ondansetron als intravenöse Einzeldosis (0,1 mg/kg für Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht bis zu 40 kg, 4 mg für Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht über 40 kg; Gesamtzahl der Patienten = 735), oder Placebo (Gesamtzahl der Patienten = 734). Die Verabreichung erfolgte über mindestens 30 Sekunden, unmittelbar vor oder nach Einleitung der Narkose. Ondansetron war deutlich wirksamer als Placebo bei der Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Setofilm ist ein Schmelzfilm. Sobald der Kontakt mit Speichelflüssigkeit erfolgt, löst er sich in wenigen Sekunden auf.

Nach oraler Gabe wird Ondansetron schnell absorbiert mit einer maximalen Plasmakonzentration von etwa 30 ng/ml nach etwa 1,5 Stunden nach einer 8 mg Dosis. Die Darreichungsformen Sirup und Tablette sind bioäquivalent und weisen eine absolute orale Bioverfügbarkeit von ungefähr 60 % auf.

Die Verteilung von Ondansetron nach oraler, intramuskulärer (i.m.) und intravenöser (i.v.) Gabe ist ähnlich mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 3 Stunden und einem Verteilungsvolumen im Steady State (Fließgleichgewicht) von etwa 140 l.

Ondansetron ist nicht stark proteingebunden (70–76 %) und wird aus dem systemischen Kreislauf hauptsächlich über den Metabolismus in der Leber über mehrere enzymatische Wege eliminiert. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.

Die Abwesenheit des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben auch nach mehrfacher Verabreichung unverändert.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche (1 Monat bis 17 Jahre)

Bei Kindern zwischen 1 und 4 Monaten (n = 19) war nach einem operativen Eingriff die gewichtsnormalisierte Clearance circa 30 % langsamer als bei Patienten zwischen 5 und 24 Monaten (n = 22), jedoch vergleichbar mit Patienten zwischen 3 und 12 Jahren. Die Halbwertszeit von Ondansetron in der Patientenpopulation im Alter zwischen 1 und 4 Monaten betrug im Mittel 6,7 Stunden verglichen mit 2,9 Stunden für Patienten zwischen 5 und 24 Monaten und 3 bis 12 Jahren. Die Abweichungen der pharmakokinetischen Parameter bei den Patienten zwischen 1 und 4 Monaten lassen sich zum Teil mit dem höheren Prozentsatz des gesamten Körperwassers bei Neugeborenen und Säuglingen und dem höheren

Verteilungsvolumen von wasserlöslichen Präparaten wie Ondansetron erklären.

Bei Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren, die sich einem Elektiveingriff unter Vollnarkose unterzogen, waren die absoluten Werte für die Clearance und das Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu erwachsenen Patienten verringert. Beide Parameter stiegen linear mit dem Gewicht und näherten sich im Alter von 12 Jahren den Werten von jungen Erwachsenen an. Wurden die Werte für Clearance und Verteilungsvolumen bezüglich des Körpergewichts korrigiert, waren diese Parameter zwischen den verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Die Anwendung von gewichtsbasierten Dosisberechnungen kompensiert altersabhängige Unterschiede und kann die systemische Exposition bei Kindern korrigieren.

Populationsspezifische pharmakokinetische Untersuchungen wurden an 428 Probanden (Krebspatienten, Patienten mit Operationen und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahre nach intravenöser Gabe von Ondansetron durchgeführt. Basierend auf dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Gabe in Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit Erwachsenen, mit der Ausnahme von Säuglingen im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Volumen korrelierte mit dem Alter und war bei Erwachsenen geringer als bei Säuglingen und Kindern. Die Clearance korrelierte mit dem Gewicht, aber nicht mit dem Alter, außer bei Säuglingen von 1 bis 4 Monaten. Es ist schwierig zu folgern, ob die Clearance bezogen auf das Alter zusätzlich verringert war bei Säuglingen von 1 bis 4 Monaten, oder einfach auf die Variabilität aufgrund der geringen Anzahl von Probanden in dieser Altersgruppe zurückzuführen ist. Da Patienten im Alter von unter 6 Monaten bei PONV nur eine Einzeldosis erhalten werden, ist eine verringerte Clearance wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

Ältere Patienten

Studien in gesunden älteren Freiwilligen haben einen leichten, klinisch nicht relevanten altersabhängigen Anstieg bei der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) und der Halbwertszeit von Ondansetron (5 Stunden) gezeigt. Geschlechtsunterschiede wurden bei der Verteilung von Ondansetron gezeigt, mit einer höheren Absorptionsrate bei Frauen nach einer oralen Dosis und verringerter systemischer Clearance und Verteilungsvolumen (bezogen auf Gewicht).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance über 15 ml/min) sind sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen reduziert, woraus eine geringfügig, klinisch nicht signifikant erhöhte Eliminationshalbwertszeit resultiert (5,4 h). In einer Studie an Patienten mit schwerer, dialysepflichtiger Nierenfunktionsstörung war die Pharmakokinetik von Ondansetron nahezu unverändert (untersucht zwischen den Dialysen).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Ondansetron-Clearance deutlich reduziert mit



Setofilm® 4 mg/8 mg Schmelzfilme

einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit (15–32 h) und einer oralen Bioverfügbarkeit nahe 100 % aufgrund des reduzierten präsystemischen Metabolismus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Ondansetron und seine Metaboliten reichern sich in der Milch von Ratten an, das Milch/Plasma-Verhältnis liegt bei 5,2:1. 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly-(vinylalkohol)
Macrogol 1000
Acesulfam-Kalium E950
Glycerol E422
Titandioxid E171
Reisstärke
Levomenthol
Polysorbat 80 E433

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Den Beutel fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Primärverpackung ist ein Beutel, der vor der Verabreichung geöffnet und entfernt wird. Das Material besteht aus einer Verbund-Folie bestehend aus Kraftpapier (äußere Schicht), LDPE, Aluminiumfolie und Surlyn (innere Schicht).

Packungsgröße von 2, 4, 6, 10, 30 und 50 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Norgine B.V.
Hogehilweg 7
1101 CA Amsterdam ZO
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Setofilm 4 mg Schmelzfilme 77488.00.00
Setofilm 8 mg Schmelzfilme 77489.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.09.2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt