

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 8 mg Ondansetron als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 177,6 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, längliche Filmtablette mit einseitiger Prägung „8“ und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- Übelkeit und Erbrechen als Folge einer zytotoxischen Chemotherapie und Radiotherapie.
- Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

Kinder und Jugendliche

- Ondansetron ist indiziert zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen unter einer Therapie mit Zytostatika bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren.
- Zur Prophylaxe und Therapie von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen wurden bei Kindern keine Studien zur Anwendung von oral gegebenem Ondansetron durchgeführt; für diese Anwendung wird die intravenöse (i.v.) Gabe empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ondansetron-ratiopharm® 8 mg Filmtabletten mit Bruchkerbe sind nicht zur Teilung für die Gabe der halben Dosis vorgesehen.

Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie und Radiotherapie (CINV und RINV)

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.

Erwachsene

Die empfohlene orale Dosis beträgt 8 mg, 1 bis 2 Stunden vor der Chemotherapie oder Bestrahlung eingenommen, gefolgt von 8 mg alle 12 Stunden über maximal 5 Tage.

Bei hochemetogener Chemotherapie (z. B. hoch dosiertes Cisplatin) kann eine orale Einzeldosis bis maximal 24 mg Ondansetron zusammen mit 12 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz, oder Äquivalent oral 1 bis 2 Stunden vor der Chemotherapie gegeben werden.

Nach den ersten 24 Stunden kann die Ondansetron-Behandlung oral über bis zu 5 Tage nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg, zweimal täglich eingenommen.

Ondansetron-ratiopharm[®] 8 mg Filmtabletten

ratiopharm

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahre)

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 über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert. Eine körpergewichtsbasierte Dosierung führt zu höheren Gesamttagesdosen im Vergleich zu einer Dosierung auf der Grundlage der Körperoberfläche.

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.

Tabelle 1: Dosierung nach Körperoberfläche bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (Alter ab 6 Monate bis 17 Jahre)

Körperoberfläche	Tag 1 ^{a,b}	Tage 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg Sirup nach 12 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden
≥ 0,6 m ² bis ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 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 Gesamtdosis über 24 Stunden 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. 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 orale Gabe kann nach zwölf Stunden beginnen und für bis zu 5 Tage fortgeführt werden (siehe Tabelle 2).

Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 2: Dosierung nach Körpergewicht bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen (Alter ab 6 Monate bis 17 Jahre)

Körpergewicht	Tag 1 ^{a,b}	Tage 2-6 ^b
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen zu 0,15 mg/kg i.v. in Abständen von je 4 Stunden	2 mg Sirup alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen zu 0,15 mg/kg i.v. 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 Gesamtdosis über 24 Stunden darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung oder Änderung der Einnahmefrequenz ist nicht erforderlich.

Für andere besondere Patientengruppen siehe „Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)“

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Erwachsene

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

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

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

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahre)

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.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter 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.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

- Gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Darf nicht angewendet werden bei Kindern mit einer Körperfläche von weniger als 0,6 m² bzw. mit einem Körpergewicht bis zu 10 kg. Für diese Patientengruppe stehen geeignetere Darreichungsformen mit einem niedrigeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

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 (siehe Abschnitt 5.1). Darüber hinaus wurde nach der Markteinführung von Fällen berichtet, bei denen Patienten bei der Anwendung von Ondansetron eine Torsade de pointes erlitten. Die Anwendung von Ondansetron bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom ist zu vermeiden. Ondansetron sollte an Patienten, bei denen eine Verlängerung des QTc-Intervalls vorliegt oder eine solche auftreten könnte, einschließlich Patienten mit Störungen des Elektrolythaushalts, Herzinsuffizienz oder Bradyarrhythmien, sowie an Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls oder Störungen des Elektrolythaushalts führen können, mit Vorsicht verabreicht werden.

Bei Patienten, die mit Ondansetron behandelt wurden, wurden Fälle von myokardialer Ischämie berichtet. Bei einigen Patienten, insbesondere im Rahmen einer intravenösen Gabe, traten die Symptome unmittelbar nach der Verabreichung von Ondansetron auf. Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome einer myokardialen Ischämie aufmerksam gemacht 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 Dickdarmpassage 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.

Kinder und Jugendliche

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

Sonstige Bestandteile

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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, Thiopental oder Propofol 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) kann das Risiko von Arrhythmien erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit Arzneimitteln, die eine Verlängerung des QT-Intervalls und/oder Elektrolytstörungen hervorrufen, sollte mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Apomorphin

Aufgrund von Berichten über starken Blutdruckabfall und Bewusstseinsverlust bei Anwendung von Ondansetron zusammen mit Apomorphinhydrochlorid ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert.

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die die Enzymtätigkeit von CYP3A4 stark induzieren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) war die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Ondansetron Blutkonzentration vermindert.

Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln einschließlich selektiven Serotoninwiederaufnahme-Hemmern (SSRI) und Noradrenalinwiederaufnahme-Hemmern (SNRI) wurde ein Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Veränderungen) beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Tramadol

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen.

Schwangerschaft

Ausgehend von der Erfahrung beim Menschen aus epidemiologischen Studien wird vermutet, dass Ondansetron orofaziale Fehlbildungen verursacht, wenn es im ersten Trimenon der Schwangerschaft verabreicht wird. In einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren war die Anwendung von

Ondansetron im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten verbunden (3 zusätzliche Fälle pro 10.000 behandelte Frauen; adjustiertes relatives Risiko, 1,24, (95 % CI 1,03-1,48)).

Die verfügbaren epidemiologischen Studien zu Herzfehlbildungen zeigen widersprüchliche Ergebnisse.

Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität.

Ondansetron sollte nicht während des ersten Trimenons der Schwangerschaft verwendet werden.

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

Ondansetron hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss 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.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (manchmal schwerwiegend), 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, akute, krisenhafte Störungen der Okulomotorik mit Blickabweichung [Crisis oculogyris] und Dyskinesie)¹, die aber ohne nachweisliche dauerhafte klinische Folgen blieben

Selten: Schwindel vorwiegend 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: Herzrhythmusstörungen, Brustschmerzen (mit oder ohne ST-Streckensenkung), Bradykardie

Selten: Verlängerung des QTc-Intervalls (einschließlich Torsade de pointes)

Nicht bekannt: Myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßkrankungen

Häufig: Wärmegefühl, Hitzewallungen

Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf

Ondansetron-ratiopharm[®] 8 mg Filmtabletten

ratiopharm

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatische Erhöhungen der Leberfunktionswerte³

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Sehr selten: Toxische Hauteruptionen, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse

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

Symptome und Anzeichen

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.

Therapie

Es gibt kein spezifisches Antidot für Ondansetron, daher sollte bei Verdacht auf Überdosierung nach Bedarf eine symptomatische und supportive Therapie eingeleitet werden.

Das weitere Vorgehen sollte wie klinisch indiziert oder entsprechend den Empfehlungen der nationalen Giftzentralen erfolgen.

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

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).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

ATC-Code: A04AA01

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein starker, hoch selektiver 5HT₃-Rezeptorantagonist. Der exakte Wirkmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt.

Chemotherapeutika 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

Ondansetron-ratiopharm[®] 8 mg Filmtabletten

ratiopharm

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-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 (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 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. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

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. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

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

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 ≥ 44 Wochen, Gewicht ≥ 3 kg) untersucht. Bei den eingeschlossenen Patienten sollte eine Operation unter Vollnarkose durchgeführt werden, und die Patienten wiesen einen ASA-Status ≤ 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).

Ondansetron-ratiopharm[®] 8 mg Filmtabletten

ratiopharm

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.

Tabelle 3: Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei pädiatrischen Patienten – Therapieansprechen 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	Keine Emesis	60	47	0,004

CR = keine emetischen Episoden, Notfallmedikation oder Absetzen

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei gesunden Freiwilligen beträgt nach Verabreichung einer einzelnen 8 mg Tablette ungefähr 55 bis 60 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden ungefähr 1,6 h nach einer oralen Dosis erreicht. Zwischen Plasmaspiegeln und antiemetischer Wirkung besteht keine direkte Korrelation.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung (*in vitro*) beträgt 70 bis 76 %.

Biotransformation

Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme – CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2 – metabolisiert. Ein Mangel an dem Enzym CYP2D6 (Debrisoquinpolymorphismus) beeinflusst nicht das pharmakokinetische Verhalten von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron sind bei wiederholter Gabe unverändert.

Elimination

Die Clearance von Ondansetron erfolgt vorwiegend über die hepatische Metabolisierung. Die Metabolite werden im Urin und in den Faeces ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 3 Stunden.

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 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 körperlgeichtsbasierte Dosierung kompensiert die altersbezogenen Unterschiede 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 und bei Erwachsenen niedriger als bei Säuglingen und Kindern. Die Clearance war gewichtsbezogen, jedoch nicht altersbezogen, mit Ausnahme von Säuglingen im Alter von 1 bis 4 Monaten. Es ist schwierig daraus zu folgern, ob eine zusätzliche Reduktion der Clearance in Abhängigkeit vom Alter der 1- bis 4-monatigen Säuglinge 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 nur eine Einzeldosis gegen postoperative Übelkeit und Erbrechen erhalten, ist eine geringere Clearance wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

Ältere Patienten

Frühe Phase-I-Studien bei gesunden älteren Freiwilligen zeigten einen altersbedingten Abfall der Clearance und einen Anstieg der Halbwertszeit von Ondansetron auf ungefähr 5 Stunden. Jedoch führte eine breite interindividuelle Variabilität zu einer beträchtlichen Überlappung in den pharmakokinetischen Parametern zwischen jüngeren (< 65 Jahre) und älteren Probanden (≥ 65 Jahre), und es wurden auch insgesamt keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen jüngeren und älteren Krebspatienten in den klinischen Studien zur Chemotherapie-induzierten Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen zur Unterstützung anderer Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten beobachtet.

Basierend auf neueren Modellen bezüglich Ondansetron-Konzentrationen im Plasma und Expositions-Reaktions-Beziehungen wird eine größere Wirkung auf den QTcF-Wert bei Patienten ab einem Alter von 75 Jahren im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen vorhergesagt. Für die intravenöse Gabe werden spezielle Dosis-Informationen für Patienten über 65 Jahre und für Patienten über 75 Jahre gegeben (siehe Abschnitt 4.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen (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 (bei Untersuchung zwischen den Dialyseterminen) im Wesentlichen unverändert.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich reduziert, die Eliminationshalbwertszeit verlängert (15–32 Stunden) und die orale Bioverfügbarkeit erreicht infolge des verminderten präsystemischen Metabolismus fast 100%.

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.

Reproduktionstoxikologische Studien

Aus reproduktionstoxikologischen Studien an Ratten und Kaninchen ergaben sich keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung auf den Fötus, wenn während der Organogenese Ondansetron in der bezogen auf die Körperoberfläche etwa 6- bzw. 24-fachen der für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag verabreicht wurde.

In Studien an Ratten und Kaninchen zur embryo-fetalen Entwicklung erhielten trächtige Tiere während der Organogenese Ondansetron in oralen Dosen von bis zu 15 mg/kg/Tag bzw. 30 mg/kg/Tag. Mit Ausnahme einer leichten Abnahme der mütterlichen Körpergewichtszunahme bei Kaninchen gab es keine signifikanten Auswirkungen von Ondansetron auf die Muttertiere oder die Entwicklung der Nachkommen. Dosierungen von 15 mg/kg/Tag bei Ratten und 30 mg/kg/Tag bei Kaninchen entsprachen bezogen auf die Körperoberfläche etwa dem 6-fach bzw. 24-fach der für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag.

In Toxizitätsstudien zur prä- und postnatalen Entwicklung erhielten trächtige Ratten von Tag 17 der Trächtigkeit bis zur Geburt an Tag 21 orale Ondansetron-Dosen von bis zu 15 mg/kg/Tag. Mit Ausnahme einer leichten Abnahme des mütterlichen Körpergewichts gab es keine toxischen Effekte von Ondansetron auf die trächtigen Ratten oder die prä- und postnatale Entwicklung ihrer Nachkommen, einschließlich des Reproduktionsverhaltens der zugehörigen F1-Generation. Dosierungen von 15 mg/kg/Tag bei Ratten entsprachen, bezogen auf die Körperoberfläche, dem etwa 6-fach der für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag.

Ondansetron und seine Metaboliten reichern sich in der Milch von Ratten mit einem Milch-Plasma-Verhältnis von 5,2 : 1 an.

Ondansetron-ratiopharm[®] 8 mg Filmtabletten

ratiopharm

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. In einer gründlichen QT-Studie mit gesunden Probanden wurde eine dosisabhängige Verlängerung des QT-Intervalls beobachtet.

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 x 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

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 für die Beseitigung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Mitvertrieb:
ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

61927.01.00

Ondansetron-ratiopharm[®] 8 mg Filmtabletten

ratiopharm

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. April 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Mai 2011

10. STAND DER INFORMATION

August 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig