

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 4 mg Schmelztabletten*

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 8 mg Schmelztabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 4 mg Schmelztabletten*

Jede Schmelztablette enthält 4 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält 1,00 mg Aspartam (E 951) und 55,9 mg Lactose.

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 8 mg Schmelztabletten*

Jede Schmelztablette enthält 8 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält 2,00 mg Aspartam (E 951) und 111,9 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Weißerunde Schmelztablette.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Erwachsene

- Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder eine Strahlentherapie verursacht werden.
- Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen.

#### Kinder und Jugendliche

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### **Durch Chemotherapie und Strahlentherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen (CINV und RINV)**

Das emetogene Potential einer Krebsbehandlung variiert in Abhängigkeit von den Dosierungen und den Kombinationen des jeweils verwendeten Chemo- bzw. Strahlentherapie-Regimes. Die Art der Anwendung und das Dosierungsschema sollten vom Schweregrad des Erbrechens bestimmt werden.

#### *Erwachsene*

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

# Ondansetron-ratiopharm® Schmelztabletten

**ratiopharm**

Bei Patienten, die eine hochemetogene Chemotherapie erhalten, kann eine orale Einzeldosis bis maximal 24 mg Ondansetron zusammen mit 12 mg Dexamethason-Natriumphosphat oder Äquivalent 1 bis 2 Stunden vor der Chemotherapie gegeben werden. Nach den ersten 24 Stunden kann die orale Behandlung mit Ondansetron für bis zu 5 Tage im Anschluss an einen Behandlungszyklus fortgeführt werden.

Die empfohlene orale Dosierung beträgt zweimal täglich 8 mg.

#### *Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 Monaten bis 17 Jahren)*

Die Dosis kann auf Grundlage der Körperoberfläche oder auf Grundlage des Körpergewichts berechnet werden (siehe unten). In pädiatrischen klinischen Studien wurde Ondansetron in 25 bis 50 ml einer Kochsalzlösung oder anderen geeigneten Infusionsflüssigkeit verdünnt über mindestens 15 Minuten intravenös infundiert. Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen.

Es sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Prävention von verzögerter oder prolongierter (verlängerter) Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorhanden. Ebenso sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron bei Strahlentherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Kindern vorhanden.

#### Dosierung nach Körperoberfläche:

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 5 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden. Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Die Gabe von oralen Dosen kann 12 Stunden später erfolgen und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgesetzt werden (siehe Tabelle 1).

Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

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

Körperoberfläche	Tag 1 <sup>a, b</sup>	Tage 2-6 <sup>b</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	Initial 5 mg/m <sup>2</sup> i.v.	<b>Alle 12 Stunden:</b> 2 mg Ondansetron Lösung
≥ 0,6 m <sup>2</sup> bis ≤ 1,2 m <sup>2</sup>	Initial 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. <b>Nach 12 Stunden:</b> 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette	<b>Alle 12 Stunden:</b> 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette
> 1,2 m <sup>2</sup>	Initial 5 mg/m <sup>2</sup> i.v. oder 8 mg i.v. plus 8 mg Sirup oder Tablette <b>nach 12 Stunden</b>	8 mg Sirup oder Tablette <b>alle 12 Stunden</b>

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

<sup>b</sup> Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

#### Dosierung nach Körpergewicht:

Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen.

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht werden.

Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Bei Bedarf können 2 weitere i.v.-Dosen mit einem Abstand von 4 Stunden verabreicht werden.

Die Gabe von oralen Dosen kann 12 Stunden später erfolgen und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgesetzt werden (siehe Tabelle 2).

Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

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

Körpergewicht	Tag 1 <sup>a, b</sup>	Tage 2-6 <sup>b</sup>
≤ 10 kg	Alle 4 Stunden: bis zu 3 i.v.-Dosen mit 0,15 mg/kg	Alle 12 Stunden: 2 mg Ondansetron Lösung
> 10 kg	Alle 4 Stunden: bis zu 3 i.v.-Dosen mit 0,15 mg/kg	Alle 12 Stunden: 4 mg Ondansetron Lösung oder Ondansetron Tablette

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

<sup>b</sup> Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

#### Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung oder Änderung der Einnahmefrequenz ist nicht erforderlich.

#### Post-operative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

##### Erwachsene

Zur PONV-Prophylaxe kann Ondansetron *oral* oder als *langsame intravenöse* Injektion verabreicht werden.

Zur PONV-Prophylaxe beträgt die empfohlene Dosis 16 mg oral eine Stunde vor Narkoseeinleitung.

Für die Behandlung von bereits eingetretener PONV wird die Behandlung mit Ondansetron als *langsame intravenöse* Injektion empfohlen.

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

Es liegen keine Studien zur oralen Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe oder Therapie postoperativer Übelkeit und Erbrechen vor; in diesem Fall wird eine langsam zu verabreichende i.v.-Injektion (über mindestens 30 Sekunden) empfohlen.

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Ondansetron in der Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen in Kindern unter 2 Jahren.

#### Spezielle Patientengruppen

##### Ältere Patienten

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron in der 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.

##### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Änderung der Tagesdosis, der Einnahmehäufigkeit oder der Art der Anwendung ist nicht erforderlich.

##### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron signifikant vermindert, die Halbwertszeit im Serum ist signifikant verlängert. Bei diesen Patienten sollte eine Tagesdosis von 8 mg Ondansetron (oral oder intravenös) nicht überschritten werden.

##### Patienten mit eingeschränktem Spartein/Debrisoquin-Metabolismus

Die Eliminations-Halbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten mit eingeschränktem Spartein- und Debrisoquin-Metabolismus unverändert. Daher sind bei diesen Patienten unter wiederholter Gabe keine gegenüber der Normalbevölkerung veränderten Plasmaspiegel zu erwarten. Eine Änderung der Tagesdosis oder der Einnahmehäufigkeit ist nicht erforderlich.

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen (Legen Sie die Schmelztablette auf die Zungenspitze, wo sie sich innerhalb von Sekunden auflösen wird, und schlucken Sie sie dann herunter).

Bitte vor dem Einnehmen jede einzelne Schmelztablette an der vorgegebenen Perforierung abtrennen. Die Folie am oberen Rand aufreißen und die Schmelztablette vorsichtig entnehmen. Die Schmelztablette nicht durch die Folie durchdrücken.

Es stehen auch andere Darreichungsformen von Ondansetron zur Verfügung (z. B. Injektionslösung, Filmtabletten, Sirup, Zäpfchen). Sowohl die Art der Anwendung als auch die Dosierungen sind flexibel auswählbar.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen anderen selektiven 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Granisetron, Dolasetron) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

#### *Ondansetron-ratiopharm 4 mg Schmelztabletten*

Darf nicht angewendet werden bei Kindern mit einer Körperfläche von weniger als 0,6 m<sup>2</sup> bzw. mit einem Körpergewicht bis zu 10 kg. Für diese Patientengruppe stehen geeignetere Darreichungsformen mit einem niedrigeren Wirkstoffgehalt zur Verfügung.

#### *Ondansetron-ratiopharm 8 mg Schmelztabletten*

Darf nicht bei Kindern angewendet werden. 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-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonisten reagieren. Atembeschwerden sollten symptomatisch behandelt werden und Krankenhausärzte sollten gezielt auf sie als Vorzeichen für Überempfindlichkeitsreaktionen achten.

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

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], Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern [SNRI] und Buprenorphin) auftrat. Wenn eine gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch erforderlich ist, wird eine angemessene Beobachtung des Patienten empfohlen.

Da Ondansetron die Dickdarmpassage verlangsamt, sollten Patienten mit Anzeichen einer subakuten Darmobstruktion nach Gabe von Ondansetron überwacht werden.

Die Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron kann nach Operationen an den Rachenmandeln okkulte Blutungen maskieren. Daher sollten betroffene Patienten nach Gabe von Ondansetron sorgfältig überwacht werden.

#### Kinder und Jugendliche

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

#### Sonstige Bestandteile

##### *Aspartam*

Aspartam wird nach oraler Aufnahme im Gastrointestinaltrakt hydrolysiert. Eines der Haupthydrolyseprodukte ist Phenylalanin. Es kann schädlich sein für Patienten mit Phenylketonurie.

Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Für Patienten mit Phenylketonurie sind andere Darreichungsformen, die kein Aspartam enthalten (Filmtabletten und Injektionslösungen), erhältlich.

##### *Lactose*

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es deutet nichts darauf hin, dass Ondansetron den Metabolismus anderer, gewöhnlich gleichzeitig verabreichter Arzneimittel induziert oder hemmt. Spezifische Studien haben gezeigt, dass zwischen Ondansetron und Alkohol, Temazepam, Furosemid, Tramadol, Alfentanil, Morphin, Lidocain, Thiopental oder Propofol keine Wechselwirkungen auftreten.

Ondansetron wird durch mehrere hepatische Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Durch die Vielzahl der metabolischen Enzyme, die Ondansetron verstoffwechseln können, kann eine Hemmung oder reduzierte Aktivität eines der Isoenzyme (z. B. bei einem genetisch bedingten CYP2D6-Mangel) normalerweise von anderen Isoenzymen ausgeglichen werden und sollte geringe oder keine signifikanten Veränderungen der totalen Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs zur Folge haben.

Die Anwendung von Ondansetron mit die QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln kann die QT-Zeit zusätzlich verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthracycline) kann das Risiko für das Auftreten 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 potenten Induktoren von CYP3A4 (d. h. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) behandelt wurden, war die Clearance von oral verabreichtem Ondansetron erhöht, die Plasmakonzentration von Ondansetron wurde erniedrigt.

##### *Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRI und SNRI)*

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, SNRI und Buprenorphin) auftrat (siehe Abschnitt 4.4).

##### *Tramadol*

Daten aus kleinen Studien deuten darauf hin, dass Ondansetron die analgetische Wirkung von Tramadol vermindern kann.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten eine Schwangerschaftsverhütung in Erwägung ziehen.

##### Schwangerschaft

Aufgrund von Erfahrungen am Menschen aus epidemiologischen Studien besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Ondansetron im ersten Trimenon der Schwangerschaft orofaziale Fehlbildungen auslösen kann.

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.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität.

Ondansetron darf während des ersten Trimenons der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

##### Stillzeit

Untersuchungen haben ergeben, dass Ondansetron in die Muttermilch von Säugetieren übergeht. Daher wird empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, nicht stillen sollten.

#### 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. Es zeigte in psychomotorischen Untersuchungen keine leistungsbeeinträchtigende oder sedierende Wirkung. Aufgrund der Pharmakologie von Ondansetron sind keine nachteiligen Auswirkungen auf solche Aktivitäten zu erwarten.

## 4.8 Nebenwirkungen

<b>Sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>Häufig</b>	≥ 1/100, < 1/10
<b>Gelegentlich</b>	≥ 1/1.000, < 1/100
<b>Selten</b>	≥ 1/10.000, < 1/1.000
<b>Sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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

**Erkrankungen des Immunsystems**

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, die zum Teil einen schwerwiegenden Verlauf einschließlich Anaphylaxie zeigten.  
Eine Anaphylaxie kann tödlich sein.  
Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die bereits auf andere selektive 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten überempfindlich reagiert hatten.

**Erkrankungen des Nervensystems**

Sehr häufig: Kopfschmerzen  
Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich extrapyramidale Störungen wie dystonische Reaktionen, akute, krisenhafte Störungen der Okulomotorik mit Blickabweichung [Crisis oculogyris] und Dyskinesie<sup>1</sup>), 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 Verabreichung<sup>2</sup>

**Herzerkrankungen**

Gelegentlich: Arrhythmie, 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

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Häufig: Obstipation

**Leber- und Gallenerkrankungen**

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

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes**

Sehr selten: Toxische Hauteruptionen, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse

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

<sup>2</sup> Bei der Mehrzahl der gemeldeten Fälle bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten wieder zurück. Die meisten Patienten hatten Chemotherapeutika, einschließlich Cisplatin, erhalten.  
Einige Fälle vorübergehender Blindheit waren kortikalen Ursprungs.

<sup>3</sup> Diese Ereignisse wurden üblicherweise bei Patienten beobachtet, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten.

#### Kinder und Jugendliche

Die bei Kindern und Jugendlichen auftretenden unerwünschten Ereignisse waren mit jenen vergleichbar, die bei Erwachsenen beobachtet wurden.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

[www.bfarm.de](http://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). Die Symptome, über die in diesem Zusammenhang berichtet wurde, bestanden in Sehstörungen, schwerer Obstipation, Hypotonie, sowie vasovagalen Episoden mit vorübergehendem AV-Block zweiten Grades.

#### Therapie

Es gibt kein spezifisches Antidot für Ondansetron. Daher sollte in allen Verdachtsfällen einer Überdosierung eine angemessene symptomatische und unterstützende Therapie erfolgen.

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

Ondansetron führt zu einer dosisabhängigen Verlängerung des QT-Intervalls. Bei einer Überdosierung wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

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 (die geschätzte aufgenommene Menge überschritt 4 mg/kg) und bei denen die aufgetretenen Symptome zu einem Serotonin-Syndrom passen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika/Antivertiginosa, Serotonin-(5HT<sub>3</sub>-)Antagonisten, ATC-Code: A04AA01

#### Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein potenter, hoch selektiver 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist.

Der genaue Wirkmechanismus bei der Behebung von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und eine Strahlentherapie können zur Freisetzung von 5HT im Dünndarm führen und auf diese Weise durch Aktivierung vagaler Afferenzen über 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren einen Brechreflex hervorrufen. Ondansetron hemmt die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung vagaler Afferenzen kann außerdem zur Freisetzung von 5HT in der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels führen und auf diesem Wege auch durch einen zentralen Mechanismus das Erbrechen fördern. Damit beruht die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie induziert wurden, vermutlich auf einem Antagonismus an 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren von Neuronen sowohl des peripheren Nervensystems als auch des Zentralnervensystems. Die Wirkmechanismen bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen sind nicht bekannt, es könnten aber gemeinsame Bahnen mit der durch zytotoxische Substanzen induzierten Übelkeit und Erbrechen bestehen.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer pharmakopsychologischen Studie an freiwilligen Probanden zeigte Ondansetron keine sedierende Wirkung.

#### Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QTc-Intervall wurde in einer doppelt verblindeten, randomisierten, placebo- und positiv (Moxifloxacin) kontrollierten Crossover-Studie mit 58 gesunden Männern und Frauen untersucht. Die Dosierungen von Ondansetron waren 8 mg bzw. 32 mg und wurden intravenös über 15 Minuten infundiert. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die maximale mittlere (Obergrenze des 90%-KIs) Abweichung des QTcF von Placebo nach Korrektur für die Ausgangswerte 19,6 (21,5) ms. Bei der niedrigeren getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere (Obergrenze des 90%-KIs) Abweichung des QTcF von Placebo nach Korrektur für die Ausgangswerte 5,8 (7,8) ms.

In dieser Studie wurden keine QTcF-Messungen von mehr als 480 ms und keine QTcF-Verlängerungen um mehr als 60 ms beobachtet.

#### Klinische Studien

##### *Kinder und Jugendliche*

##### **Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit und Erbrechen**

Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Kontrolle von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit, wurde in einer doppelblinden, randomisierten klinischen Studie mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren untersucht (S3AB3006). Die Patienten erhielten an den Behandlungstagen entweder 5 mg/m<sup>2</sup> Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8 bis 12 Stunden oder 0,45 mg/kg KG Ondansetron intravenös und eine orale Placebo-Gabe nach 8 bis 12 Stunden. Die komplette Kontrolle über das Erbrechen betrug am Therapietag mit den heftigsten Symptomen 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> i.v. + 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41 % (0,45 mg/kg i.v. + Placebo p.o.). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung zweimal täglich. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte klinische Studie (S3AB4003) mit 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren zeigte am Therapietag mit den heftigsten Symptomen eine komplette Kontrolle über das Erbrechen bei

- 73 % der Patienten, die eine intravenöse Gabe von 5 mg/m<sup>2</sup> Ondansetron mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral erhielten und bei
- 71 % der Patienten, die 8 mg Ondansetron Lösung mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral an den Therapietagen erhielten.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen zwei Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung zweimal täglich. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten wurde in einer offenen, unkontrollierten, einarmigen Studie untersucht (S3A40320). Alle Kinder erhielten drei Dosen Ondansetron i.v. (je 0,15 mg/kg KG), die 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und dann 4 und 8 Stunden nach der ersten Dosis verabreicht wurden. Eine komplette Kontrolle über das Erbrechen wurde bei 56 % der Patienten erreicht.

In einer anderen offenen, unkontrollierten, einarmigen Studie (S3A239) mit 28 Kindern wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg KG Ondansetron gefolgt von zwei oralen Dosen mit 4 mg Ondansetron für Kinder unter 12 Jahren bzw. mit 8 mg Ondansetron für Kinder ab 12 Jahren untersucht. Eine komplette Kontrolle über das Erbrechen wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

##### **Postoperative Übelkeit und Erbrechen**

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten untersucht (postkonzeptionell: Alter  $\geq$  44 Wochen, Gewicht  $\geq$  3 kg). Für die eingeschlossenen Patienten mit einem ASA-Status  $\leq$  III waren elektive chirurgische Eingriffe unter Allgemeinanästhesie vorgesehen. Nach Einleitung der Narkose wurde eine Einzeldosis von 0,1 mg/kg Ondansetron innerhalb von 5 Minuten verabreicht. Der Anteil der Patienten, die während der 24-stündigen Beobachtungsphase mindestens eine emetogene Episode erlitten (ITT), war in der Placebogruppe größer als für die Patienten, die Ondansetron erhielten (28 % vs. 11 %,  $p < 0,0001$ ).

Es wurden vier randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studie mit 1.469 männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren durchgeführt, die einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden. Die Patienten wurden entweder zur Behandlung mit einer Einzeldosis Ondansetron i.v. (0,1 mg/kg für Kinder mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger, 4 mg für Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg; Patientenanzahl = 735) oder zur Behandlung mit Placebo (Patientenanzahl = 734) randomisiert. Die Studienmedikation wurde über mindestens 30 Sekunden, kurz vor oder nach Einleitung der Anästhesie, verabreicht. Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen war im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**Tabelle 3: Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei pädiatrischen Patienten – Ansprechen auf die Behandlung über 24 Stunden**

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-Wert
S3A380	CR	68	39	≤ 0,001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0,001
S3A381	CR	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Keine Übelkeit	64	51	0,004
S3GT11	Kein Erbrechen	60	47	0,004

CR = keine emetogenen Episoden, Notversorgung oder Studienabbruch

## 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 etwa 1,6 Stunden nach oraler Gabe 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 die Faeces ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 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 unterzogen, war die Körpergewichts-normierte Clearance um ca. 30 % verlangsamt gegenüber der Clearance bei den Patienten zwischen 5 und 24 Monaten (n = 22), jedoch vergleichbar derjenigen bei Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren. Die Halbwertszeit bei der Patientenpopulation im Alter von 1 bis 4 Monaten betrug im Mittel 6,7 Stunden gegenüber 2,9 Stunden bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten bzw. 3 bis 12 Jahren. Die Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern in der 1 bis 4 Monate alten Patientenpopulation lassen sich zum Teil durch den höheren Körperflüssigkeitsanteil bei Neugeborenen und Kleinkindern und durch das höhere Verteilungsvolumen für wasserlösliche Wirkstoffe wie z. B. Ondansetron erklären.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren, die sich elektiven chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie unterzogen, waren die absoluten Werte sowohl für die Clearance, als auch für das Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu den Werten erwachsener Patienten verringert. Beide Parameter stiegen linear in Abhängigkeit vom Körpergewicht an und näherten sich im Alter von 12 Jahren denjenigen von jungen Erwachsenen. Nach Bereinigung von Clearance und Verteilungsvolumen um das Körpergewicht waren die Werte für diese Parameter zwischen den verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Die Anwendung einer körpergewichtsbezogenen Dosierung berücksichtigt altersabhängige Veränderungen und bewirkt eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten.

Die pharmakokinetische Analyse wurde bei einer Population von 428 Patienten (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Verabreichung bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen, mit Ausnahme von Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Volumen war altersabhängig und war bei Erwachsenen niedriger als bei Kleinkindern und Kindern. Die Clearance war abhängig vom Gewicht, jedoch nicht vom Alter, mit der Ausnahme von 1 bis 4-monatigen Kindern. Es ist schwierig daraus zu folgern, ob eine zusätzliche Reduktion der Clearance in Abhängigkeit vom Alter der 1 bis 4-monatigen Kindern stattgefunden hat oder ob die Ursache einfach in der angeborenen Variabilität aufgrund der geringen Patientenzahl, die in dieser Altersgruppe untersucht wurde, zu sehen ist.

Da Patienten unter 6 Monaten bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen nur eine Einzeldosis Ondansetron erhalten, wird eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

#### Ältere Patienten

Frühe Phase-I-Studien bei gesunden älteren Freiwilligen zeigten einen geringfügigen altersbedingten Abfall der Clearance und einen Anstieg der Halbwertszeit von Ondansetron auf etwa 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 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).

#### Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15 bis 60 ml/min) sind sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von Ondansetron reduziert; dies führt zu einer leichten, aber klinisch nicht signifikanten Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit (auf 5,4 Stunden).

Eine Studie bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die regelmäßige Hämodialysen benötigten, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Ondansetron nach intravenöser Gabe praktisch unverändert bleibt (die Untersuchung erfolgte zwischen den Dialysen).

#### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich reduziert, die Eliminationshalbwertszeit (15 bis 32 Stunden) verlängert, und die orale Bioverfügbarkeit nähert sich infolge der verringerten präsystemischen Verstoffwechslung 100 %.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

#### Reproduktionstoxikologische Studien

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

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

In einer Toxizitätsstudie zur prä- und postnatalen Entwicklung erhielten trächtige Ratten orale Dosen Ondansetron von bis zu 15 mg/kg/Tag von Tag 17 der Trächtigkeit bis zur Geburt an Tag 21. 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 der Nachkommen, einschließlich der Reproduktionsleistung der gepaarten F1-Generation. Dosierungen von 15 mg/kg/Tag bei Ratten entsprachen der etwa 6-fach erhöhten, für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag, bezogen auf die Körperoberfläche.

Ondansetron und seine Metabolite kumulieren in der Muttermilch bei Ratten, das Milch/Plasma-Verhältnis betrug 5,2:1.

Eine Studie an geklonten Ionenkanälen menschlicher Herzzellen hat gezeigt, dass Ondansetron das Potential zur Beeinflussung der kardialen Erregungsrückbildung durch die Blockade der HERG-Kaliumkanäle besitzt. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist ungewiss.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Hyprolose, niedrig substituiert, Crospovidon, Calciumsilicat, Aspartam, Pfefferminzaroma P0551 (bestehend aus: Maltodextrin (Mais), 3,6-Dimethyl-4,5,6,7-tetrahydro-1-benzofuran, Pulegon, Estragol, 4-Allyl-1,2-dimethoxybenzol), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlichen Ursprungs].

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

6 Schmelztabletten

10 Schmelztabletten

30 Schmelztabletten

Klinikpackungen mit 10 x 6 Schmelztabletten

Klinikpackungen mit 10 x 10 Schmelztabletten

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.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 4 mg Schmelztabletten*

59772.00.00

*Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> 8 mg Schmelztabletten*

59772.01.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Juli 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Dezember 2010

## 10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

---

# Ondansetron-ratiopharm<sup>®</sup> Schmelztabletten

---

ratiopharm