

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron - 1 A Pharma® 4 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 4 mg Ondansetron (als Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat).

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Die Filmtabletten enthalten 74,2 mg Lactose pro Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, ovale Filmtablette, beidseitig unbedruckt (Länge:  $10,0 \pm 0,3$  mm, Breite:  $5,5 \pm 0,3$  mm).

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Ondansetron ist indiziert zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch zytotoxische Chemotherapie und Strahlentherapie verursacht werden, sowie zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV).

#### **Kinder und Jugendliche**

Ondansetron ist indiziert zur Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei Kindern ab 6 Monaten, und zur Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Kindern ab 1 Monat.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Das emetogene Potenzial der Krebsbehandlung variiert je nach Dosis und Kombination der angewandten Chemotherapie und Strahlentherapie. Die Art der Anwendung und die Dosierung von Ondansetron sollten entsprechend des Schweregrades der emetogenen Herausforderung gewählt werden.

#### *Erwachsene*

##### Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie

Die empfohlene orale Dosis ist 8 mg 1-2 Stunden vor der Behandlung, gefolgt von 8 mg oral 12 Stunden später.

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

Bei den meisten Patienten unter emetogener Chemotherapie oder Strahlentherapie sollte Ondansetron initial intravenös unmittelbar vor der Behandlung appliziert werden, gefolgt von 8 mg oral alle 12 Stunden.

Um verzögert auftretendem oder länger anhaltendem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden vorzubeugen, sollte eine orale oder rektale Behandlung mit Ondansetron bis zu 5 Tagen nach einer Behandlung fortgeführt werden. Die empfohlene orale Dosis ist 8 mg 2-mal täglich.

##### Hochemetogene Chemotherapie

Die empfohlene orale Dosis ist 24 mg zusammen mit 12 mg oral verabreichtem Dexamethason-Natriumphosphat 1-2 Stunden vor der Behandlung.

Bei Patienten, die eine hochemetogene Chemotherapie, z. B. hochdosiertes Cisplatin, erhalten, kann Ondansetron intravenös verabreicht werden.

Um verzögert auftretendem oder länger anhaltendem Erbrechen nach den ersten 24 Stunden vorzubeugen, sollte eine orale oder rektale Behandlung mit Ondansetron bis zu 5 Tagen nach einer Behandlung fortgeführt werden. Die empfohlene Dosis für die orale Anwendung ist 8 mg 2-mal täglich.

## ***Kinder und Jugendliche***

### **CINV bei Kindern ab 6 Monaten und Jugendlichen (< 18 Jahren)**

Die Dosis für Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen kann auf Grundlage der Körperoberfläche (KOF) oder auf Grundlage des Körpergewichts berechnet werden (siehe unten). Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Es sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe von verzögerter oder prolongierter (verlängerter) CINV 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 als intravenöse Einzeldosis von 5 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden. Die intravenöse 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 – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

<b>KOF</b>	<b>Tag 1<sup>a, b</sup></b>	<b>Tag 2-6<sup>b</sup></b>
<b>&lt; 0,6 m<sup>2</sup></b>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 2 mg Lösung nach 12 Stunden	2 mg Lösung alle 12 Stunden
<b>≥ 0,6 m<sup>2</sup></b>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 4 mg Lösung oder Tabletten nach 12 Stunden	4 mg Lösung oder Tabletten alle 12 Stunden
<b>&gt; 1,2 m<sup>2</sup></b>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. oder 8 mg i.v. plus 8 mg Lösung oder Tabletten nach 12 Stunden	8 mg Lösung oder Tabletten alle 12 Stunden

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

<sup>b</sup> Die Tagesgesamtdosis 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 0,15 mg/kg verabreicht werden. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Bei Bedarf können 2 weitere intravenöse Dosen mit einem Abstand von 4 Stunden verabreicht werden. Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 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 2).

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

<b>Körpergewicht</b>	<b>Tag 1<sup>a, b</sup></b>	<b>Tag 2-6<sup>b</sup></b>
<b>≤ 10 kg</b>	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg im Abstand von jeweils 4 Stunden	2 mg Lösung alle 12 Stunden
<b>&gt; 10 kg</b>	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg im Abstand von jeweils 4 Stunden	4 mg Lösung oder Tabletten alle 12 Stunden

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

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

## **Ältere Patienten**

Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahre gut vertragen, und es ist keine Änderung der Dosis, der Dosierungshäufigkeit oder der Art der Anwendung erforderlich.  
Siehe auch „Spezielle Patientengruppen“.

## **Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)**

### **Erwachsene**

#### Prophylaxe von PONV

Zur Prophylaxe von PONV kann Ondansetron oral oder als intravenöse Injektion angewendet werden.

Bei oraler Anwendung:

- 16 mg 1 Stunde vor Anästhesie
- alternativ 8 mg 1 Stunde vor Anästhesie, gefolgt von 2 weiteren Dosen von jeweils 8 mg im Abstand von 8 Stunden.

#### Behandlung von bestehender PONV

Zur Behandlung einer bestehenden PONV wird die intravenöse Gabe empfohlen.

## **Kinder und Jugendliche**

### PONV bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen (< 18 Jahren)

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

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

## **Ältere Patienten**

Die Erfahrungen mit Ondansetron in der Prophylaxe und Behandlung von PONV bei älteren Patienten sind begrenzt, jedoch wird Ondansetron von über 65-jährigen Patienten, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

Siehe auch „Spezielle Patientengruppen“.

## **Spezielle Patientengruppen**

### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

Es ist keine Änderung der täglichen Dosis, der Dosierungshäufigkeit oder der Art der Anwendung erforderlich.

### **Eingeschränkte Leberfunktion**

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

### **Patienten mit schlechtem Spartein-/Debrisoquin-Metabolismus**

Bei Patienten, die schlechte Metabolisierer von Spartein und Debrisoquin sind, ist die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron nicht verändert. Die bei diesen Patienten nach wiederholter Gabe erreichten Substanzspiegel werden sich daher nicht von denjenigen unterscheiden, die bei der allgemeinen Bevölkerung erreicht werden. Eine Änderung der täglichen Dosis oder der Dosierungshäufigkeit ist nicht erforderlich.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

Überempfindlichkeit gegen Ondansetron oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden bei Patienten berichtet, die Überempfindlichkeit gegen andere selektive 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten gezeigt haben. Respiratorische Ereignisse sollten symptomatisch behandelt und vom medizinischen Fachpersonal mit besonderer Aufmerksamkeit verfolgt werden, da sie Vorstufen von Überempfindlichkeitsreaktionen darstellen können.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall (siehe Abschnitt 5.1). Außerdem wurden bei Patienten, die Ondansetron erhielten, in der Post-Marketing-Spontanberichtserfassung Fälle von Torsade de pointes berichtet. Bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von Ondansetron vermieden werden. Bei Patienten, die eine verlängerte QTc-Zeit aufweisen oder bei denen sich eine verlängerte QTc-Zeit entwickeln kann, sollte Ondansetron mit Vorsicht angewendet werden. Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit Elektrolytstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytstörungen hervorrufen.

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

Es wurden in der Post-Marketing-Spontanberichtserfassung Fälle von Patienten mit Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Mentalstatus, autonomer Instabilität und neuromuskulären Anomalien), in Folge einer gleichzeitigen Einnahme von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs] und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRIs]), berichtet. Falls die gleichzeitige Behandlung mit Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch gerechtfertigt ist, wird eine entsprechende Überwachung des Patienten empfohlen.

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

Bei Patienten mit adenotonsillärer Operation kann die Prävention von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron okkulte Blutungen maskieren. Daher sollten solche Patienten nach der Anwendung von Ondansetron sorgfältig überwacht werden.

## **Kinder und Jugendliche**

Ondansetron Filmtabletten dürfen bei Kindern mit einer Gesamt-Körperoberfläche unter 0,6 m<sup>2</sup> nicht angewendet werden.

Aufgrund der begrenzten Erfahrung bei Kindern unter 2 Jahren soll das Arzneimittel bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

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

## Durch Chemotherapie verursachte Übelkeit und Erbrechen

Bei Berechnung der Dosis auf Grundlage des Körpergewichts und Anwendung von 3 Dosen alle 4 Stunden, führt dies zu einer höheren Tagesgesamtdosis als bei Anwendung einer Einzeldosis von 5 mg/m<sup>2</sup> gefolgt von einer oralen Dosis. Die vergleichbare Wirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Dosierungsregime wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Vergleiche verschiedener Studien weisen auf eine gleiche Wirksamkeit für beide Regime hin (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass Ondansetron die Metabolisierung von anderen, häufig gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln induziert oder hemmt. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lidocain, Propofol oder Thiopental auftreten.

Ondansetron wird durch mehrere hepatische Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Aufgrund der Vielzahl von metabolisierenden Enzymen, die Ondansetron verstoffwechseln können, wird eine Enzymhemmung oder verminderte Aktivität eines Enzyms (z. B. genetischer CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert und führt zu keinen signifikanten bzw. nur zu geringfügigen Änderungen hinsichtlich der Gesamt-Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs.

Die Anwendung von Ondansetron mit QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln kann die QT-Zeit zusätzlich verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazykline [wie z. B. Doxorubicin oder Daunorubicin] oder Trastuzumab), Antibiotika (wie z. B. Erythromycin oder Ketoconazol),

Antiarrhythmika (wie z. B. Amiodaron) und Betablockern (wie z. B. Atenolol oder Timolol) kann das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden in der Post-Marketing-Spontanberichtserfassung Fälle von Patienten mit Serotonin-Syndrom (einschließlich verändertem Mentalstatus, autonomer Instabilität und neuromuskulären Anomalien), in Folge einer gleichzeitigen Einnahme von Ondansetron mit anderen serotonergen Arzneimitteln (einschließlich selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer [SSRIs] und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [SNRIs]), berichtet (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 CYP3A4-Induktoren behandelt wurden (d. h. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin), waren die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Ondansetron-Konzentrationen im Blut vermindert.

## **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**

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 haben gezeigt, dass Ondansetron in die Milch von säugenden Tieren übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird für Mütter, die Ondansetron erhalten, das Stillen nicht empfohlen.

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

In psychomotorischen Untersuchungen hat Ondansetron die Leistungsfähigkeit nicht beeinträchtigt und auch keine Sedierung verursacht. Von den pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs Ondansetron kann eine nachteilige Wirkung auf diese Fähigkeiten nicht abgeleitet werden.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

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	( $< 1/10.000$ )
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden allgemein aus Daten klinischer Prüfungen bestimmt; das Auftreten von Nebenwirkungen unter Placebo wurde berücksichtigt. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen wurden allgemein aufgrund der Daten aus der Spontanerfassung bestimmt.

Den folgenden Häufigkeitsangaben liegen die empfohlenen Standarddosierungen von Ondansetron zugrunde. Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen war mit dem bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar.

## **Erkrankungen des Immunsystems**

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, mitunter von schwerer Ausprägung, einschließlich Anaphylaxie. Anaphylaxie kann tödlich verlaufen.

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden ebenfalls bei Patienten beobachtet, die auf andere selektive 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten empfindlich reagiert haben.

## **Erkrankungen des Nervensystems**

*Sehr häufig:* Kopfschmerzen

*Gelegentlich:* Krampfanfälle, Bewegungsstörungen einschließlich Extrapyramidalreaktionen, wie okulogyrische Krise/dystonische Reaktionen und Dyskinesien, ohne nachweislich dauerhafte klinische Folgen

## **Augenerkrankungen**

*Selten:* vorübergehende Sehstörungen (z. B. Schleiersehen), überwiegend bei intravenöser Verabreichung

*Sehr selten:* vorübergehende Blindheit, überwiegend bei intravenöser Verabreichung

In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten zurück. Die meisten Patienten wurden mit Chemotherapeutika behandelt, einschließlich Cisplatin. Die Ursache von einigen der berichteten Fälle von vorübergehender Blindheit war kortikalen Ursprungs.

## **Herzkrankungen**

*Gelegentlich:* Schmerzen im Brustraum mit oder ohne ST-Streckensenkung, Arrhythmien, Bradykardie

*Selten:* QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de pointes)

## **Gefäßkrankungen**

*Häufig:* Flush oder Wärmegefühl

*Gelegentlich:* Hypotonie

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

*Gelegentlich:* Schluckauf

## **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* Obstipation

Es ist bekannt, dass Ondansetron die Dickdarm-Transitzeit verlängert und bei manchen Patienten Obstipation verursachen kann. Patienten mit Anzeichen einer subakuten Obstruktion sollten überwacht werden.

## **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Gelegentlich:* asymptomatische Anstiege der Leberfunktionswerte

Diese Anstiege wurden üblicherweise bei Patienten, die eine Cisplatin-enthaltende Chemotherapie erhielten, beobachtet.

## **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

*Sehr selten:* toxische Hauteruptionen, einschließlich toxischer epidermaler Nekrolyse

## **Kinder und Jugendliche**

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen war mit dem bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Es gibt wenig Erfahrung mit einer Überdosierung von Ondansetron. Bei der Mehrzahl der Fälle waren die Symptome vergleichbar mit denen, die bei Patienten berichtet wurden, die die empfohlenen Dosen bekommen haben (siehe Abschnitt 4.8). Zu den berichteten Symptomen gehören Sehstörungen, schwere Obstipation, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block II. Grades.

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

### Behandlung

Für Ondansetron steht kein spezifisches Gegenmittel zur Verfügung, daher sollte in Fällen einer vermuteten Überdosierung eine geeignete symptomatische und unterstützende Therapie erfolgen.

Die Anwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosierung mit Ondansetron wird nicht empfohlen, da ein Ansprechen der Patienten aufgrund der antiemetischen Wirkung von Ondansetron unwahrscheinlich ist.

### 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-(5-HT<sub>3</sub>)-Antagonisten  
ATC-Code: A04AA01

### Wirkmechanismus

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

Der genaue gegen Übelkeit und Erbrechen gerichtete Wirkmechanismus ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und Strahlentherapie können eine Freisetzung von 5-HT im Dünndarm verursachen und durch die Aktivierung von vagalen Afferenzen über 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren einen Brechreflex auslösen. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Eine Aktivierung von vagalen Afferenzen kann darüber hinaus eine Freisetzung von 5-HT am Boden des vierten Ventrikels in der Area postrema verursachen, was über einen zentralen Mechanismus ebenfalls Erbrechen fördern kann. Die Wirkung von Ondansetron bei der Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, die durch zytotoxische Chemotherapie und Strahlentherapie verursacht werden, beruht daher vermutlich auf einem Antagonismus zu 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren auf Neuronen, die sowohl im peripheren als auch zentralen Nervensystem gelegen sind. Der Wirkmechanismus bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt; es könnten jedoch ähnliche Wege zugrunde liegen wie im Fall von Übelkeit und Erbrechen, die durch Zytostatika induziert werden.

In einer pharmako-psychologischen Studie an Freiwilligen hat Ondansetron keine sedierende Wirkung gezeigt.

Ondansetron verändert die Prolaktinkonzentrationen im Plasma nicht.

Die Funktion von Ondansetron bei durch Opiate induziertem Erbrechen ist noch nicht geklärt.

## **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.

## **Klinische Studien**

### Kinder und Jugendliche

#### *CINV*

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 1-18 Jahren untersucht (S3AB3006). Die Patienten erhielten an den Tagen der Chemotherapie entweder 5 mg/m<sup>2</sup> Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8-12 Stunden oder 0,45 mg/kg Ondansetron intravenös und eine orale Placebo-Gabe nach 8-12 Stunden. Die komplette Kontrolle über das Erbrechen betrug am Chemotherapietag mit den heftigsten Symptomen 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> intravenös + 4 mg Ondansetron oral) bzw. 41 % (0,45 mg/kg intravenös + Placebo oral). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 3 Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung 2-mal 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 1-17 Jahren zeigte am Chemotherapietag 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 2-4 mg Dexamethason oral erhielten und bei
- 71 % der Patienten, die 8 mg Ondansetron Lösung mit 2-4 mg Dexamethason oral an den Chemotherapietagen erhielten.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 2 Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung 2-mal 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 6-48 Monaten wurde in einer offenen, unkontrollierten, einarmigen Studie untersucht (S3A40320). Alle Kinder erhielten drei intravenöse Dosen von Ondansetron von je 0,15 mg/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) wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/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 (Gesamtzahl der Kinder n = 28). Eine komplette Kontrolle über das Erbrechen wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

#### *PONV*

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 1-24 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 4 doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien mit 1.469 männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 2-12 Jahren durchgeführt, die einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden. Die Patienten wurden entweder zur Behandlung mit einer intravenösen Einzeldosis von Ondansetron (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 PONV 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

Nach Einnahme wird Ondansetron passiv und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und durchläuft einen First-Pass-Metabolismus (Bioverfügbarkeit etwa 60 %). Bei Gabe von 8 mg wird nach etwa 1,5 Stunden eine Plasmaspitzenkonzentration von etwa 30 ng/ml erreicht. Bei Dosen über 8 mg nimmt die systemische Exposition gegenüber Ondansetron im Verhältnis zur Dosis überproportional zu; dies könnte eine gewisse mit höheren oralen Dosen einhergehende Verminderung des First-Pass-Metabolismus widerspiegeln. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ist bei Anwesenheit von Nahrung etwas erhöht, wird jedoch durch Antazida nicht beeinflusst. Studien an gesunden älteren Freiwilligen haben eine leichte altersabhängige Zunahme der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) und Halbwertszeit (5 Stunden) von Ondansetron ergeben – diese Befunde sind jedoch klinisch unbedeutend. Geschlechtsabhängige Unterschiede wurden in der Disposition von Ondansetron nachgewiesen; bei Frauen erfolgt die Resorption nach oraler Gabe schneller und in größeren Mengen, die systemische Clearance und das Verteilungsvolumen sind geringer (angepasst nach Gewicht).

Die Disposition von Ondansetron ist nach oraler, intramuskulärer (i.m.) und intravenöser (i.v.) Anwendung vergleichbar, die terminale Halbwertszeit liegt bei etwa 3 Stunden und das Steady-State-Verteilungsvolumen bei etwa 140 l. Nach i.m. und i.v. Anwendung von Ondansetron wird eine vergleichbare systemische Exposition erreicht.

Die Proteinbindung von Ondansetron beträgt 70-76 %. Eine unmittelbare Beziehung zwischen Plasmakonzentration und antiemetischer Wirkung wurde nicht nachgewiesen. Ondansetron wird aus dem systemischen Kreislauf vorwiegend durch eine Verstoffwechslung in der Leber über mehrere Enzymwege ausgeschieden. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 hat keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron. Nach wiederholter Gabe sind die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron unverändert.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist die systemische Clearance von Ondansetron nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Applikation deutlich herabgesetzt, einhergehend mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit (15-32 Stunden) und einer oralen Bioverfügbarkeit von annähernd 100 % aufgrund des verminderten präsystemischen Metabolismus.

### Besondere Patientengruppen

#### Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 Monat - 17 Jahre)

##### *Orale Darreichungsformen und Injektion*

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-4 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 3-12 Jahren. Die Halbwertszeit bei der Patientenpopulation im Alter von 1-4 Monaten betrug im Mittel 6,7 Stunden gegenüber 2,9 Stunden bei Patienten im Alter von 5-24 Monaten bzw. 3-12 Jahren. Die Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern in der 1-4 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 3-12 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 körperlsgewichtsbezogenen 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 1-4 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 Kinder stattgefunden hat oder ob die Ursache einfach in der angeborenen Variabilität aufgrund der geringen Patientenzahl, die in dieser Altersgruppe untersucht wurde, zu sehen ist. Da Patienten unter 6 Monaten bei PONV nur eine Einzeldosis Ondansetron erhalten, wird eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Ondansetron und seine Metaboliten werden bei Ratten in der Milch in einem Milch/Plasma-Verhältnis von 5,2:1 angereichert.

Eine Untersuchung mit geklonten menschlichen kardialen Ionenkanälen hat ergeben, dass Ondansetron über die Fähigkeit verfügt, die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. Die klinische Bedeutung dieses Befunds ist unklar.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

- Mikrokristalline Cellulose
- Lactose
- Vorverkleisterte Stärke (Mais)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug

- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Titandioxid (E 171)
- Triacetin
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (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

Weiß/opake Blisterpackung aus PVC/PVDC gegen Aluminiumfolie gesiegelt

10, 20, 30 oder 50 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

1 A Pharma GmbH

Keltenring 1 + 3

82041 Oberhaching

Telefon: (089) 6138825-0

Telefax: (089) 6138825-65

E-Mail: medwiss@1apharma.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

62373.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Februar 2010

## 10. STAND DER INFORMATION

September 2019

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig