



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ondansetron HEXAL[®] 4 mg Filmtabletten

Ondansetron HEXAL[®] 8 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ondansetron HEXAL 4 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 4 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 74,25 mg Lactose (als Lactose und Lactose-Monohydrat).

Ondansetron HEXAL 8 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat, entsprechend 8 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 148 mg Lactose (als Lactose und Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, ovale, beidseitig unbedruckte Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

- Behandlung von Übelkeit und Erbrechen verursacht durch zytotoxische Chemotherapie und Strahlentherapie
- Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)
- Zur Behandlung von bestehender PONV wird eine Anwendung als Injektion empfohlen.

Kinder und Jugendliche

- Behandlung von Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen (CINV) bei Kindern ab 6 Monaten
- Zur Vorbeugung und Behandlung von PONV bei Kindern ab 1 Monat wurden keine Studien zur Anwendung von oral gegebenem Ondansetron durchgeführt; für diesen Zweck wird die Anwendung als i.v. Injektion empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Übelkeit und Erbrechen hervorgerufen durch Chemotherapie und Strahlentherapie

Erwachsene

Das emetogene Potenzial einer Krebsbehandlung variiert je nach Dosen und Kombination des angewendeten Chemotherapie- und Strahlentherapie-Schemas. Die Wahl des Dosis-Schemas muss sich daher nach dem emetogenen Potenzial richten.

Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie

Ondansetron kann entweder rektal, oral (Tabletten oder Lösung), intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.



Bei oraler Anwendung: 8 mg 1-2 Stunden vor der Chemotherapie oder Bestrahlung einnehmen, gefolgt von 8 mg alle 12 Stunden über maximal 5 Tage zum Schutz vor verzögertem oder länger andauerndem Erbrechen.

Hochemetogene Chemotherapie

1 Einzeldosis bis zu 24 mg Ondansetron kann zusammen mit 12 mg Dexamethasondihydrogenphosphat-Dinatrium oral 1-2 Stunden vor der Chemotherapie gegeben werden.

Um einem verzögerten oder länger andauernden Erbrechen nach Ablauf der ersten 24 Stunden vorzubeugen, sollte die orale oder rektale Behandlung mit Ondansetron bis zu 5 Tagen nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

Die empfohlene Dosis für die orale Anwendung beträgt 8 mg 2-mal täglich eingenommen.

Kinder und Jugendliche

CINV bei Kindern ab 6 Monaten und Jugendlichen

Die Dosis zur Behandlung von CINV kann anhand der Körperoberfläche (KOF) oder des Körpergewichts berechnet werden - siehe unten. In klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen wurde Ondansetron als i.v. Infusion, verdünnt in 25-50 ml Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung, über nicht weniger als 15 Minuten gegeben.

Körpergewichtsbasierte Dosierungen führen zu höheren Tagesgesamtdosen im Vergleich zu Dosierungen anhand der Körperoberfläche (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Prävention von verzögerter oder prolongierter CINV und zur Anwendung von Ondansetron gegen Übelkeit und Erbrechen durch Strahlentherapie bei Kindern.

Dosierung anhand der Körperoberfläche

Ondansetron sollte direkt vor der Chemotherapie als eine intravenöse Einzeldosis von 5 mg/m² verabreicht werden. Die intravenöse Einzeldosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Orale Dosierungen können 12 Stunden später begonnen werden und bis zu 5 Tagen beibehalten werden (Tabelle 1).

Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als abgeteilte Dosen) darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 1: Dosierung anhand der Körperoberfläche bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

KOF	Tag 1 ^{a,b}	Tag 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg Lösung nach 12 Stunden	2 mg Lösung alle 12 Stunden
≥ 0,6 m ² bis ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg Lösung oder Tabletten nach 12 Stunden	4 mg Lösung oder Tabletten alle 12 Stunden
> 1,2 m ²	5 mg/m ² oder 8 mg i.v. plus 8 mg Lösung oder Tabletten nach 12 Stunden	8 mg Lösung oder Tabletten alle 12 Stunden

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als abgeteilte Dosen) darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Dosierung anhand des Körpergewichts

Körpergewichtsbasierte Dosierungen führen zu höheren Tagesgesamtdosen im Vergleich zu Dosierungen anhand der Körperoberfläche (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

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

2 weitere intravenöse Dosen können im Abstand von jeweils 4 Stunden verabreicht werden.

Orale Dosierungen können 12 Stunden später begonnen werden und bis zu 5 Tagen beibehalten werden (Tabelle 2).



Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als abgeteilte Dosen) darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 2: Dosierung anhand des Körpergewichts bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

Körpergewicht	Tag 1 ^{a,b}	Tag 2-6 ^b
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	2 mg Lösung alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	4 mg Lösung oder Tabletten alle 12 Stunden

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Gesamtdosis innerhalb von 24 Stunden (als abgeteilte Dosen) darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung oder Änderung der Einnahmehäufigkeit ist nicht erforderlich.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Anpassung der täglichen Dosierung, Dosierungshäufigkeit oder der Art der Anwendung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron signifikant reduziert 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 mit nachgewiesener Einschränkung des Metabolismus von Spartein und Debrisoquin ist die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron nicht verändert. Folglich sind nach wiederholter Gabe bei diesen Patienten keine anderen Substanzspiegel zu erwarten als bei der allgemeinen Bevölkerung. Es ist keine Anpassung der täglichen Dosierung oder der Dosierungshäufigkeit erforderlich.

Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)

Erwachsene

Prophylaxe von PONV

Ondansetron kann oral oder als intravenöse oder intramuskuläre Injektion verabreicht werden.

Bei oraler Anwendung: 16 mg 1 Stunde vor der Narkose einnehmen.

Behandlung von bestehender PONV

Es wird die intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung empfohlen.

Kinder und Jugendliche

PONV bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen

Orale Darreichungsform

Es sind keine Studien zur oralen Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe oder Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen durchgeführt worden. Für diesen Zweck wird die langsame intravenöse Injektion (nicht weniger als 30 Sekunden) empfohlen.

Injektion

Zur Prophylaxe von PONV bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen, kann eine Einzeldosis Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (nicht weniger als 30 Sekunden) in einer Dosis von 0,1 mg/kg bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg entweder vor, während oder nach der Einleitung der Anästhesie verabreicht werden.

Zur Behandlung von PONV nach einer Operation bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen, kann eine Einzeldosis Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (nicht weniger als 30 Sekunden) in einer Dosis von 0,1 mg/kg bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg verabreicht werden.



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

Ältere Patienten

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei älteren Patienten, jedoch wird Ondansetron von Patienten über 65 Jahre, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es ist keine Anpassung der täglichen Dosierung, Dosierungshäufigkeit oder der Art der Anwendung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron signifikant reduziert 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 mit nachgewiesener Einschränkung des Metabolismus von Spartein und Debrisoquin ist die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron nicht verändert. Folglich sind nach wiederholter Gabe bei diesen Patienten keine anderen Substanzspiegel zu erwarten als bei der allgemeinen Bevölkerung. Es ist keine Anpassung der täglichen Dosierung oder der Dosierungshäufigkeit erforderlich.

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.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen mit anderen selektiven 5-HT₃-Antagonisten gezeigt haben. Bei Auftreten von Atembeschwerden sollten diese symptomatisch behandelt und aufmerksam durch den Arzt überwacht werden, da Atembeschwerden Symptome einer beginnenden Überempfindlichkeitsreaktion sein 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 Ondansetron bekanntermaßen die Dickdarmpassage verlängert, sollten Patienten mit Anzeichen eines subakuten Darmverschlusses nach der Anwendung überwacht werden.

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



Kinder und Jugendliche

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

CINV: Wenn die Dosis anhand des Körpergewichts (mg/kg) berechnet wird und 3 Dosen in 4-stündigen Intervallen verabreicht werden, ist die Tagesdosis höher als bei Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg/m² gefolgt von einer oralen Dosis. Die vergleichende Wirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Dosierungsschemata wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Vergleiche zwischen verschiedenen Studien weisen auf eine gleiche Wirksamkeit für beide Schemen hin (siehe Abschnitt 5.1).

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 gibt keine Hinweise darauf, dass Ondansetron den Metabolismus anderer, häufig gleichzeitig angewandeter Arzneimittel induziert oder inhibiert. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lidocain, Thiopental oder Propofol auftreten.

Ondansetron wird über verschiedene hepatische Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Aufgrund der Vielzahl der metabolischen Enzyme, die in der Lage sind, Ondansetron zu metabolisieren, wird eine Enzyminhibition oder die reduzierte Aktivität eines Enzyms (z. B. genetische CYP2D6-Defizienz) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert und sollte die Ondansetron-Gesamtclearance oder die erforderliche Dosis nur geringfügig oder nicht signifikant verändern.

Vorsicht ist geboten, wenn Ondansetron zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, die das QT-Intervall verlängern und/oder Elektrolytstörungen hervorrufen (siehe Abschnitt 4.4).

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), Antimykotika (wie z. B. 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).

Serotonerge Arzneimittel (z. B. SSRIs und SNRIs)

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 Induktoren von CYP3A4 (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) behandelt wurden, war die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Ondansetron-Blutspiegel waren erniedrigt.

Tramadol

Daten aus kleinen klinischen Studien deuten darauf hin, dass Ondansetron die analgetische Wirkung von Tramadol reduzieren 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 Muttermilch von Säugetieren übergeht. Es wird daher empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, ihre Säuglinge nicht stillen.

Fertilität

Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Ondansetron auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

In psychomotorischen Tests beeinträchtigte Ondansetron die Leistungsfähigkeit nicht und führte auch nicht zu einer Sedierung. Von den pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs Ondansetron kann eine nachteilige Wirkung auf diese Fähigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen eingeteilt in Systemorganklassen und Häufigkeiten 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	($< 1/10.000$)

Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden in der Regel von Daten aus klinischen Studien abgeleitet. Das Auftreten unter Placebo wurde hierbei berücksichtigt. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen stammen zumeist aus Spontanberichten nach der Markteinführung.

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



	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, manchmal schwerwiegend, einschließlich Anaphylaxie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich Extrapyramidalreaktionen wie dystonische Reaktionen, okulogyrische Krise und Dyskinesie) ¹	Schwindel, vorwiegend während schneller i.v. Verabreichung	
Augenerkrankungen				vorübergehende Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen), vorwiegend während i.v. Verabreichung	vorübergehende Erblindung, vorwiegend während i.v. Verabreichung ²
Herzerkrankungen			Arrhythmien, Schmerzen im Brustraum mit oder ohne ST-Streckensenkung, Bradykardie	QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de pointes)	
Gefäßerkrankungen		Wärmegefühl oder Flush	Hypotonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Schluckauf		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Verstopfung			
Leber- und Gallenerkrankungen			asymptomatische Erhöhung von Leberfunktionswerten ³		

¹ beobachtet ohne nachweislich dauerhafte klinische Folgen

² Die Erblindung verschwand bei der Mehrzahl der berichteten Fälle innerhalb von 20 Minuten. Die meisten dieser Patienten hatten Chemotherapeutika erhalten, die Cisplatin einschlossen. Bei einigen Fällen vorübergehender Erblindung wurde ein kortikaler Ursprung berichtet.

³ Diese Nebenwirkungen traten üblicherweise bei Patienten auf, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten.

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 Zeichen

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung mit Ondansetron. In der Mehrheit der Fälle waren die Symptome ähnlich denen, die bei normaler Dosierung berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8). Es wurde über Symptome wie Sehstörungen, schwere Verstopfung, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block II. Grades berichtet.

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

Therapie

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Ondansetron, daher sollten bei allen Fällen von Verdacht auf Überdosierung eine angemessene symptomatische Therapie und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

Die Anwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosierung mit Ondansetron wird nicht empfohlen, da aufgrund der antiemetischen Wirkung von Ondansetron ein Ansprechen der Patienten 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-HT₃-Antagonisten
ATC-Code: A04AA01

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein starker, hochselektiver 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist. Sein genauer Wirkungsmechanismus bei der Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und Strahlentherapie können eine Freisetzung von 5-HT im Dünndarm bewirken, dieses aktiviert vagal afferente Neuronen über 5-HT₃-Rezeptoren und verursacht so einen Brechreiz. Ondansetron hemmt die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung vagal afferenter Neuronen kann auch eine Freisetzung von 5-HT im Brechzentrum (Area postrema), das am Boden des vierten Ventrikels lokalisiert ist, verursachen und so über einen zentralen Mechanismus einen Brechreiz auslösen. Die Wirkung von Ondansetron bei der Kontrolle von durch Chemotherapie und Strahlentherapie verursachter Übelkeit und Erbrechen ist damit wahrscheinlich auf einen Antagonismus an 5-HT₃-Rezeptoren an Neuronen sowohl in der Peripherie als auch im Zentralnervensystem zurückzuführen. Der Wirkmechanismus bei postoperativem Erbrechen und Übelkeit ist nicht bekannt, aber die Wirkung könnte über einen gemeinsamen Weg wie bei zytotoxisch induzierter Übelkeit und Erbrechen erfolgen.

Ondansetron verursacht keine Veränderung der Prolaktinkonzentration im Plasma.

Die Rolle von Ondansetron bei Opiat-induziertem Erbrechen wurde noch nicht untersucht.

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in 1 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.



Kinder und Jugendliche

Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Die Wirksamkeit von Ondansetron zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen hervorgerufen durch eine Chemotherapie gegen Krebserkrankungen wurde in einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 415 Patienten im Alter von 1-18 Jahren (S3AB3006) beurteilt. An den Tagen der Chemotherapie erhielten die Patienten entweder 5 mg/m² Ondansetron i.v. und 4 mg Ondansetron oral nach 8-12 Stunden, oder 0,45 mg/kg Ondansetron i.v. und eine orale Placebo-Gabe nach 8-12 Stunden. An den Tagen nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron Lösung 2-mal täglich für 3 Tage. Die vollständige Kontrolle des Erbrechens am Therapietag mit den heftigsten Symptomen lag bei 49 % (5 mg/m² i.v. und 4 mg Ondansetron oral) und bei 41 % (0,45 mg/kg i.v. und Placebo oral). An den Tagen nach der Chemotherapie erhielten beide Patientengruppen 4 mg Ondansetron Lösung 2-mal täglich für 3 Tage. Es wurde kein Unterschied in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der Art der Nebenwirkungen zwischen beiden Behandlungsgruppen beobachtet.

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

- 73 % der Patienten, die eine intravenöse Gabe von 5 mg/m² 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 Therapietagen 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 wurde in einer offenen, nicht vergleichenden, einarmigen Studie mit 75 Kindern im Alter von 6-48 Monaten (S3A40320) untersucht. Alle Kinder erhielten 3 intravenöse 0,15 mg/kg-Dosen von Ondansetron, verabreicht 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und dann 4 und 8 Stunden nach der ersten Dosis. Eine vollständige Kontrolle des Erbrechens wurde bei 56 % der Patienten erreicht.

In einer weiteren offenen, nicht vergleichenden, einarmigen Studie (S3A239) wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Einzeldosis von 0,15 mg/kg Ondansetron, gefolgt von 2 oralen Dosen von 4 mg Ondansetron für Kinder unter 12 Jahren und 8 mg für Kinder ab 12 Jahren (Gesamtanzahl der Kinder n = 28) untersucht. Eine vollständige Kontrolle des Erbrechens wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis von Ondansetron zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 670 Kindern im Alter von 1-24 Monaten (postkonzeptionell: Alter \geq 44 Wochen, Gewicht \geq 3 kg) untersucht. Die eingeschlossenen Patienten wurden einer ausgewählten Operation unter Allgemeinanästhesie unterzogen und wiesen einen ASA-Status von \leq III auf. Eine Einzeldosis von 0,1 mg/kg Ondansetron wurde innerhalb von 5 Minuten nach der Narkose-Einleitung verabreicht. Der Anteil der Patienten, die während der 24-stündigen Beurteilungsphase mindestens eine emetische Episode erlitten (ITT), war in der Placebo-Gruppe größer als in der Gruppe unter Ondansetron (28 % vs. 11 %, $p < 0,0001$).

Es wurden 4 randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Studien mit 1.469 männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 2-12 Jahren durchgeführt, die einer Vollnarkose 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 Narkose, 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 oraler Gabe wird Ondansetron passiv und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und unterliegt einem First-Pass-Metabolismus. Nach einer 8 mg-Dosis werden maximale Plasmakonzentrationen von etwa 30 ng/ml nach etwa 1,5 Stunden erreicht. Bei Dosen über 8 mg ist der Anstieg der systemischen Exposition mit der Dosis überproportional; dies könnte eine Reduktion des First-Pass-Metabolismus bei höheren oralen Dosen widerspiegeln. Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei gesunden männlichen Probanden beträgt nach oraler Verabreichung einer einzelnen 8 mg-Tablette ungefähr 55-60 %. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe wird durch die Anwesenheit von Nahrung leicht erhöht, Antazida haben keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

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

Eine intravenöse Infusion von 4 mg Ondansetron innerhalb von 5 Minuten führt zu maximalen Plasmakonzentrationen von etwa 65 ng/ml. Nach intramuskulärer Injektion von Ondansetron werden maximale Plasmakonzentrationen von etwa 25 ng/ml innerhalb von 10 Minuten nach der Injektion erreicht.

Nach Gabe von Ondansetron als Zäpfchen werden 15-60 Minuten nach der Anwendung Ondansetron-Konzentrationen im Plasma nachweisbar. Der Konzentrationsanstieg erfolgt im Wesentlichen linear bis, normalerweise 6 Stunden nach der Anwendung, Spitzenkonzentrationen von 20-30 ng/ml erreicht werden. Danach sinken die Plasmakonzentrationen wieder, jedoch langsamer als nach oraler Verabreichung beobachtet wurde, da Ondansetron weiterhin resorbiert wird. Die absolute Bioverfügbarkeit von Ondansetron als Zäpfchen liegt bei etwa 60 % und ist nicht geschlechtsspezifisch. Die Eliminationshalbwertszeit nach Zäpfchen-Gabe wird nicht durch die systemische Clearance, sondern durch die Resorptionsrate von Ondansetron bestimmt und liegt bei etwa 6 Stunden. Weibliche Patienten zeigen im Vergleich zu männlichen Patienten einen klinisch nicht signifikanten, geringen Anstieg der Halbwertszeit.

Ondansetron wird nicht in hohem Maße an Proteine gebunden (70-76 %). Ondansetron wird aus dem systemischen Kreislauf hauptsächlich über den Metabolismus in der Leber über mehrere enzymatische Wege eliminiert. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Abwesenheit des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben auch nach mehrfacher Dosierung unverändert.

Geschlecht

Unterschiede in der Verteilung von Ondansetron konnten zwischen den Geschlechtern gezeigt werden. Bei Frauen waren Resorptionsrate und -ausmaß nach oraler Gabe erhöht, systemische Clearance und Verteilungsvolumen (bezogen auf das Körpergewicht) waren reduziert.

Kinder und Jugendliche (1 Monat bis 17 Jahre)

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1-4 Monaten (n = 19), die sich einer Operation unterzogen haben, war die körperegewichtsnormierte Clearance um etwa 30 % langsamer als bei Patienten im Alter von 5-24 Monaten (n = 22), aber mit der von Patienten zwischen 3 und 12 Jahren vergleichbar. In der Gruppe der 1-4 Monate alten Patienten betrug die mittlere Halbwertszeit 6,7 Stunden, verglichen mit 2,9 Stunden bei den 5-24 Monate alten und den 3-12 Jahre alten Patienten. Die Unterschiede in den pharmakokinetischen Parametern in der Gruppe der 1-4 Monate alten Patienten kann



zum Teil durch den höheren Anteil an Körperwasser bei Neugeborenen und Säuglingen und einem größeren Verteilungsvolumen für wasserlösliche Arzneimittel, wie Ondansetron, erklärt werden.

Bei pädiatrischen Patienten zwischen 3 und 12 Jahren, die sich einer ausgewählten Operation unter Allgemeinanästhesie unterzogen haben, waren die absoluten Werte für Ondansetron-Clearance und -Verteilungsvolumen, im Vergleich zu den Werten erwachsener Patienten, verringert. Beide Parameter stiegen linear mit dem Körpergewicht an und näherten sich bei 12-jährigen Kindern den Werten junger Erwachsener. Bei Normierung von Clearance und Verteilungsvolumen auf das Körpergewicht waren die Werte dieser Parameter in den verschiedenen Altersgruppen miteinander vergleichbar. Die Anwendung gewichtsbezogener Dosierungen gleicht altersbedingte Unterschiede aus und normalisiert die systemische 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 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. 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 zu CINV 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 15-60 ml/min) sind nach i.v. Gabe von Ondansetron sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen reduziert, woraus eine geringfügig, klinisch nicht signifikant erhöhte Eliminationshalbwertszeit resultiert (5,4 h). In einer Studie an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, die regelmäßige Hämodialyse erforderte, war die Pharmakokinetik von Ondansetron nach i.v. Gabe nahezu unverändert (untersucht zwischen den Dialysen).

Eingeschränkte Leberfunktion

Nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Gabe an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Clearance von Ondansetron deutlich reduziert mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit (15-32 h) und einer oralen Bioverfügbarkeit nahe 100 % aufgrund des reduzierten präsystemischen Metabolismus. Die Pharmakokinetik von Ondansetron nach Anwendung als Zäpfchen ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht worden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine zusätzlichen relevanten Daten vor.



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- Titandioxid (E 171)
- Triacetin
- 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

Die Filmtabletten sind in PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen

Ondansetron HEXAL 4 mg Filmtabletten
10, 30 und 50 Filmtabletten

Ondansetron HEXAL 8 mg Filmtabletten
10, 30 und 50 Filmtabletten
Klinikpackung: 20 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com



8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ondansetron HEXAL 4 mg Filmtabletten
62391.00.00

Ondansetron HEXAL 8 mg Filmtabletten
62391.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 05. Oktober 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 18. Februar 2011

10. STAND DER INFORMATION

November 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig