

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOFRAN® Zydis® 4 mg-Tabletten

ZOFRAN® Zydis® 8 mg-Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zofran Zydis 4 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 4 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,056 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219), 0,0069 mg Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E 217), 0,625 mg Aspartam (E 951) und 0,03 mg Ethanol bzw. 0,000025 mg Benzylalkohol (im Erdbeeraroma) pro 4 mg Tablette.

Zofran Zydis 8 mg-Tabletten

1 Tablette enthält 8 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 0,11 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219), 0,014 mg Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E 217), 1,25 mg Aspartam (E 951) und 0,06 mg Ethanol bzw. 0,00005 mg Benzylalkohol (im Erdbeeraroma) pro 8 mg Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lyophilisat zum Einnehmen. Weiße, runde, plankonvexe Tabletten, die auf Grund der Gefriertrocknung im Mund schnell zerfallen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene

Ondansetron ist indiziert zur Bekämpfung von durch zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie induzierter Nausea und Emesis, sowie zur Prävention der postoperativen Nausea und Emesis.

Kinder und Jugendliche

Bei **Kindern über 6 Monaten und Jugendlichen** wird Ondansetron zur Bekämpfung von Nausea und Emesis, welche während zytotoxischer Chemotherapien auftreten, verwendet.

Es wurden keine Studien an Kindern über die Verwendung von oral verabreichtem Ondansetron zur Vorbeugung oder Behandlung von postoperativer Nausea und Emesis durchgeführt; für diesen Zweck wird die intravenöse Anwendung empfohlen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Das emetogene Potenzial einer Zytostatika- oder Strahlentherapie variiert entsprechend der Dosishöhe und dem Therapieschema. Die Auswahl des Dosierungsschemas soll anhand der Schwere des Erbrechens bestimmt werden.

Zofran steht in anderen oralen Formen und auch für die parenterale und rektale Anwendung zur Verfügung und ermöglicht eine individuelle Anpassung der Dosierung. Für eine rektale oder parenterale

Anwendung sind die entsprechenden Fachinformationen der anderen Stärken und Darreichungsformen von Zofran zu berücksichtigen.

Erwachsene

Durch Chemo-und Strahlentherapie induzierte Nausea und Emesis

Die empfohlene Dosis ist 8 mg oral verabreicht 1 bis 2 Stunden vor der Chemo- oder Strahlentherapie mit anschließender Gabe von 8 mg oral alle 12 Stunden für maximal 5 Tage.

Bei stark emetisch wirkenden Chemotherapien kann eine Einzeldosis von bis zu 24 mg Ondansetron oral zusammen mit 12 mg Dexamethason-Natrium-Phosphat 1 bis 2 Stunden vor Chemotherapie gegeben werden. Nach den ersten 24 Stunden, kann orale oder rektale Ondansetronbehandlung bis zu 5 Tage nach Therapie weitergeführt werden. Die empfohlene Dosis ist 8 mg oral zweimal täglich.

Postoperative Nausea und Emesis

Zur Vorbeugung von postoperativer Nausea und Emesis wird eine Dosis von 16 mg oral 1 Stunde vor der Narkoseeinleitung empfohlen.

Für die Behandlung bestehender Nausea und Emesis wird eine Injektion empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Durch Chemotherapie induzierte Nausea und Emesis bei Kindern und Jugendlichen von 6 Monaten bis 17 Jahre

Die Dosis kann auf Grundlage der Körperoberfläche oder des Körpergewichts berechnet werden. In pädiatrischen klinischen Studien wurde Ondansetron als i.v. Infusion verabreicht, wobei mit Natriumchloridlösung oder einer kompatiblen Infusionsflüssigkeit auf 25 bis 50 ml verdünnt wurde. Die Infusion darf nicht weniger als 15 Minuten dauern.

Dosierung nach Körperoberfläche

Ondansetron soll unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis von 5 mg/m² verabreicht werden. Eine i.v. Dosis darf 8 mg nicht überschreiten. Die Gabe von oralen Dosen kann 12 Stunden später begonnen werden und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgeführt werden (siehe Tabelle 1). Die Erwachsenenendosis darf nicht überschritten werden.

Tabelle 1: Dosierung nach Körperoberfläche für Kinder und Jugendliche von 6 Monaten bis 17 Jahre

Körperoberfläche	Tag 1	Tage 2 - 6
< 0.6 m ²	5 mg/m ² i.v. und 2 mg Zofran-Lösung zum Einnehmen nach 12 Stunden	2 mg Zofran-Lösung zum Einnehmen alle 12 Stunden
≥ 0.6 m ² bis ≤ 1.2 m ²	5 mg/m ² i.v. und 4 mg Zofran-Lösung zum Einnehmen oder Zofran-Tabletten nach 12 Stunden	4 mg Zofran-Lösung zum Einnehmen oder Zofran-Tabletten alle 12 Stunden
> 1.2 m ²	5 mg/m ² i.v. oder 8 mg i.v. und 8 mg Zofran-Lösung zum Einnehmen oder Zofran Tabletten nach 12 Stunden	8 mg Zofran-Lösung zum Einnehmen oder Zofran Tabletten alle 12 Stunden

Dosierung nach Körpergewicht

Ondansetron soll unmittelbar vor der Chemotherapie als Einzeldosis von 0,15 mg/kg i.v. verabreicht werden. Eine i.v. Dosis darf 8 mg nicht überschreiten. Am Tag 1 können zwei weitere i.v. Dosen alle 4 Stunden verabreicht werden. Die Gabe von oralen Dosen kann 12 Stunden später begonnen werden und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgeführt werden (siehe Tabelle 2). Die Erwachsenenendosis darf nicht überschritten werden.

Tabelle 2. Dosierung nach Körpergewicht für Kinder und Jugendliche von 6 Monaten bis 17 Jahre

Körpergewicht	Tag 1	Tag 2 - 6
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0.15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	2 mg Zofran-Lösung zum Einnehmen alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0.15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	4 mg Zofran-Lösung zum Einnehmen oder Zofran-Tabletten alle 12 Stunden

Postoperative Nausea und Emesis bei Kindern und Jugendlichen von 1 Monat bis 17 Jahre

Es wurden keine Studien durchgeführt zur Anwendung von oral verabreichtem Ondansetron zur Prävention oder Behandlung von postoperativer Nausea und Emesis – eine langsame i.v. Injektion (nicht kürzer als 30 Sekunden) wird hierfür empfohlen.

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre

Durch Chemo-und Strahlentherapie induzierte Nausea und Emesis

Es ist keine Anpassung der oralen Dosis oder Verabreichungshäufigkeit erforderlich.

Postoperative Nausea und Emesis

Es liegen nur wenige Erfahrungen zur Anwendung von Ondansetron zur Prävention und Behandlung postoperativer Nausea und Emesis bei älteren Patienten vor. Allerdings wird Ondansetron von Patienten über 65 Jahre nach einer Chemotherapie gut toleriert.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist die Clearance von Ondansetron signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant verlängert. Die Tagesgesamtdosis von 8 mg i.v. oder oral verabreicht darf bei diesen Patienten nicht überschritten werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Anpassung der Dosis, der Verabreichungshäufigkeit oder der Applikationsart erforderlich.

Patienten mit langsamem Spartein/Debrisoquin Metabolismus

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten, die als langsame Spartein- oder Debrisoquin-Metabolisierer klassifiziert sind, nicht verändert. Folglich führen wiederholte Dosen bei diesen Patienten zu Expositionsspiegeln des Wirkstoffes, die sich von jenen der allgemeinen Population nicht unterscheiden. Es ist keine Anpassung der Tagesdosis oder Verabreichungshäufigkeit erforderlich.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Zydis wird auf die Zunge gelegt, wo es innerhalb von Sekunden zerfällt; danach schlucken.

Patienten mit Mundtrockenheit sollen Zydis mit reichlich Flüssigkeit einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

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

Berichten zufolge kam es bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit Apomorphin-Hydrochlorid zu schwerer Hypotonie und Bewusstseinsverlust. Die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten, die bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere selektive 5HT₃-Rezeptorantagonisten zeigten, wurde über Kreuzallergien mit Ondansetron berichtet.

Bei Auftreten von Atembeschwerden sollten diese symptomatisch behandelt und aufmerksam durch das medizinische Personal überwacht werden, da Atembeschwerden ein Signal für Überempfindlichkeitsreaktionen sein können.

Ondansetron verlängert das QT-Intervall dosisabhängig (siehe Abschnitt 5.1). Zusätzlich wurden Post Marketing Fälle von Torsade de Pointes bei Patienten unter Ondansetrontherapie gemeldet. Bei Patienten mit angeborenem Long QT Syndrom soll Ondansetron vermieden werden. Ondansetron soll bei Patienten, welche eine Verlängerung der QT-Zeit haben oder entwickeln könnten, mit Vorsicht angewandt werden, einschließlich bei Patienten mit abnormen Elektrolytwerten, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien oder bei Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine QT-Verlängerung oder Störungen des Elektrolyt-Haushalts bewirken können.

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 aber bei sofortiger Behandlung wieder abklangen. Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome einer myokardialen Ischämie aufmerksam gemacht werden und es sollte während und nach der Gabe von Ondansetron Vorsicht gelten.

Eine Hypokaliämie und eine Hypomagnesiämie sollten vor Verabreichung von Ondansetron korrigiert werden.

Somit ist bei der Verabreichung an Patienten mit Arrhythmien oder kardialen Erregungsleitungsstörungen sowie bei mit Antiarrhythmika oder Betablockern behandelten Patienten und Patienten mit aussagekräftigen Störungen im Elektrolyt-Haushalt umsichtig vorzugehen.

Serotonin-Syndrom wurde nach gemeinsamer Verabreichung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) beschrieben. Wenn die gleichzeitige Behandlung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln klinisch berechtigt ist, ist eine angemessene Überwachung des Patienten anzuraten.

Da Ondansetron die Dickdarmpassage verzögern kann, ist bei Patienten mit einer Beeinträchtigung der Darmmotilität (bzw. bei intestinaler Obstruktion) Vorsicht geboten. Diese Patienten müssen in Hinblick auf ihre Darmfunktion besonders sorgfältig klinisch überwacht werden.

Nach adenotonsillären Eingriffen können Antiemetika verborgene Blutungen maskieren, indem sie das Erbrechen verhindern. Daher sollten solche Patienten nach der Behandlung mit Ondansetron sorgfältig überwacht werden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,625 mg Aspartam pro 4mg Tablette bzw. 1,25 mg Aspartam pro 8 mg Tablette und kann bei Patienten mit Phenylketonurie unerwünschte Wirkungen auslösen. Es sollte daher bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält Ester der Hydroxybenzoesäure und kann allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, sowie in seltenen Fällen eine Verkrampfung der Atemwege (Bronchospasmus), hervorrufen.

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 0,03 mg Ethanol (Alkohol) pro 4 mg Tablette bzw. 0,06 mg pro 8 mg Tablette, entsprechend 0,23% w/w. Die Menge in einer Tablette dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,000025 mg Benzylalkohol pro 4 mg Tablette bzw. 0,00005 mg pro 8 mg Tablette. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes "Gaspingsyndrom") bei Kleinkindern in Verbindung gebracht. Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Ihrem neugeborenen Baby (jünger als 4 Wochen) an, es sei denn, Ihr Arzt hat es empfohlen. Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers. Wenn Sie schwanger sind oder stillen bzw. an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte "metabolische Azidose").

Kinder und Jugendliche

Pädiatrische Patienten, die Ondansetron zusammen mit hepatotoxischen Chemotherapeutika erhalten, sollten eng auf Leberfunktionsstörungen hin überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine Anhaltspunkte dafür, dass Ondansetron den Metabolismus anderer Arzneimittel, die häufig gleichzeitig angewendet werden, induziert oder hemmt. Spezielle Studien haben gezeigt, dass Ondansetron nicht mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lidocain, Thiopental oder Propofol interagiert.

Ondansetron wird durch Cytochrom P-450 Enzyme (CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2) der Leber metabolisiert. Da eine Vielzahl an hepatischen Enzymen am Abbau von Ondansetron beteiligt ist, ist das Risiko für kompetitive, metabolische Interaktionen gering. Enzyminhibition oder reduzierte Aktivität von Enzymsystemen (z.B. genetisch bedingter CYP2D6 Mangel) wird durch andere beteiligte Enzymsysteme kompensiert, wodurch auch in diesen Fällen die Gesamtclearance von Ondansetron nahezu unverändert ist.

Vorsicht ist angezeigt, wenn Ondansetron gleichzeitig mit Arzneimitteln verabreicht wird, die das QT-Intervall verlängern und/oder zu Störungen des Elektrolyt-Haushalts führen. (siehe Abschnitt 4.4)

Apomorphin

Berichten zufolge kam es bei gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron mit Apomorphin-Hydrochlorid zu schwerer Hypotonie und Bewusstseinsverlust. Die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin

Bei Patienten, die hochpotente CYP3A4-Induktoren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin oder Rifampicin) einnehmen, war die orale Clearance von Ondansetron beschleunigt und die Ondansetron-Blutspiegel waren erniedrigt.

Serotonerge Arzneimittel (z.B. SSRIs und SNRIs)

Serotonerges Syndrom (einschließlich verändertem mentalen Status, autonomer Instabilität und neuromuskulären Abnormalitäten) wurde nach der gleichzeitigen Gabe von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln einschließlich selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

Tramadol

Zwei kleine Interaktionsstudien zeigten, dass Ondansetron den analgetischen Effekt von Tramadol vermindern kann.

Die Anwendung von Ondansetron mit QT-verlängernden Arzneimitteln kann das QT- Intervall zusätzlich verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z.B. Anthracycline) kann das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

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.

Frauen in gebärfähigem Alter sollen ihren Schwangerschaftsstatus mit einem Schwangerschaftstest vor Beginn einer Behandlung mit Zofran abklären und müssen darauf hingewiesen werden, dass Zofran möglicherweise schädlich für den sich entwickelnden Fötus ist.

Es wird empfohlen, eine effektive Verhütungsmethode (Methoden mit einer Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von < 1%) während der Behandlung mit Zofran, sowie zwei Tage nach Behandlungsende anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ondansetron in die Muttermilch übergeht. Es liegen keine Daten zum Einfluss von Ondansetron auf das gestillte Kind oder auf die Bildung der Muttermilch vor. Allerdings konnte gezeigt werden, dass Ondansetron in die Muttermilch von laktierenden Tieren (Ratten) übertritt. Es wird daher empfohlen, vor einer Behandlung mit Ondansetron abzustillen.

Fertilität

Zofran hat keinen Einfluss auf die Fertilität.

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

Zofran hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

In Studien zur psychomotorischen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt Ondansetron nicht die Leistungsfähigkeit und verursacht keine Dämpfung. Ein nachteiliger Einfluss auf diese Tätigkeiten wird aufgrund der Pharmakologie von Ondansetron nicht angenommen.

4.8 Nebenwirkungen

Die unerwünschten Reaktionen sind in der nachfolgenden Liste nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA-Datenbank) und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) gegliedert aufgeführt. Die Häufigkeiten werden 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 im Allgemeinen aus Daten klinischer Prüfungen bestimmt; das Auftreten von Nebenwirkungen unter Placebo wurde berücksichtigt. Seltene

und sehr seltene Nebenwirkungen sowie Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit wurden im Allgemeinen aufgrund der Daten aus der Spontanerfassung und der Literatur bestimmt.

Die nachfolgenden Häufigkeiten wurden unter Standarddosierung mit Ondansetron ermittelt.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, die manchmal schwerwiegend sein können, einschließlich Anaphylaxie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Krämpfe, Störung im Bewegungsablauf (einschließlich extrapyramidale Symptome wie etwa dystonische Reaktionen, okulogyre Krise und Dyskinesie) wurden beobachtet ohne definitiven Hinweis von bleibenden klinischen Spätfolgen.

Selten: Schwindel vorwiegend bei zu schneller i.v. Verabreichung

Augenerkrankungen

Selten: vorübergehende Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen), vorwiegend bei zu schneller i.v. Verabreichung

Sehr selten: vorübergehende Blindheit, vorwiegend bei i.v. Verabreichung

In der Mehrheit der Fälle kam es innerhalb von 20 Minuten zur vollständigen Erholung. Die meisten betroffenen Patienten waren mit chemotherapeutischen Substanzen behandelt worden, die Cisplatin enthielten. Einige der Fälle von vorübergehender Erblindung waren kortikal verursacht.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Brustschmerz mit oder ohne ST-Streckensenkung im EKG, Bradykardie und Arrhythmie

Selten: Verlängerung des QT-Intervalls (einschließlich Torsade de Pointes)

Nicht bekannt: Myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl oder Hitzewallungen

Gelegentlich: Blutdruckabfall

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation durch Verzögerung der Darmpassage

Nicht bekannt: Mundtrockenheit

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: asymptomatische Erhöhung der Leberfunktionswerte
Diese Wirkung wurde häufig bei Patienten unter Cisplatintherapie beobachtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Flush

Sehr selten: toxischer Hautausschlag, einschließlich toxische epidermale Nekrolyse

Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen war mit dem bei Erwachsenen 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Bisher gibt es wenig Erfahrung mit Überdosierungen, doch sind im Falle einer versehentlichen Überdosierung folgende Vergiftungserscheinungen zu erwarten: Sehstörungen, schwere Verstopfung, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit einem vorübergehenden AV-Block zweiten Grades. In allen Fällen sind die Ereignisse wieder vollständig abgeklungen.

Ondansetron verlängert das QT Intervall dosisabhängig. Eine EKG Überwachung ist empfohlen bei Fällen von Überdosierung.

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).

Therapie

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen Ondansetron. In Fällen vermuteter Überdosierung sind geeignete symptomatische Behandlung und supportive Maßnahmen einzuleiten.

Die weitere Behandlung sollte nach klinischem Bedarf erfolgen oder, falls verfügbar, nach den Empfehlungen der nationalen Vergiftungszentrale.

Eine Verabreichung von Ipecacuanha zur Behandlung der Überdosierung nach oraler Einnahme wird nicht empfohlen, da die Patienten auf Grund des antiemetischen Effekts von Zofran auf diese Therapie wahrscheinlich nicht ansprechen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-(5-HT₃)-Rezeptorantagonisten, ATC-Code: A04AA01

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein potenter, hoch selektiver 5HT₃-Rezeptorantagonist. Sein genauer Wirkungsmechanismus bei der Kontrolle von Emesis und Nausea ist nicht bekannt.

Zytotoxisch wirkende Chemotherapeutika und Strahlenbehandlung können eine Freisetzung von 5HT (Serotonin) im Dünndarm bewirken, wobei durch Aktivierung der afferenten Vagusfasern über die 5HT₃-Rezeptoren der Brechreflex ausgelöst wird. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes.

Die Aktivierung der afferenten Vagusfasern kann auch eine Freisetzung von 5HT (Serotonin) in die Area postrema bewirken, was die Emesis über zentrale Mechanismen noch weiter fördert. Daher ist die Wirkung von Ondansetron wahrscheinlich auf den kompetitiven Antagonismus an 5HT₃-Rezeptoren im peripheren und zentralen Nervensystem zurückzuführen.

Der Wirkmechanismus bei postoperativer Nausea und Emesis ist nicht bekannt, es wird jedoch vermutet, dass er ähnlich verläuft wie bei der durch Chemotherapie hervorgerufenen Übelkeit und Emesis.

Pharmakodynamische Wirkungen

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Plasma-Prolaktinkonzentration.

QT-Verlängerung

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo- und positiv-kontrollierten (Moxifloxacin) Crossover-Studie bei 58 gesunden erwachsenen Männern und Frauen ermittelt. Ondansetron Dosen von 8 mg und 32 mg wurden intravenös über einen Zeitraum von 15 Minuten verabreicht. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die höchste durchschnittliche (Obergrenze von 90 % CI) QTcF Differenz nach der Baseline-Korrektur im Vergleich zu Placebo 19,6 (21,5) ms. Bei der niedrigsten getesteten Dosis von 8 mg betrug die höchste durchschnittliche (Obergrenze von 90 % CI) QTcF Differenz nach der Baseline-Korrektur im Vergleich zu Placebo 5,8 (7,8) ms. Bei dieser Studie waren keine QTcF Messungen höher als 480 ms und keine QTcF Verlängerung war höher als 60 ms. Keine signifikanten Veränderungen konnten bei den gemessenen elektrokardiographischen PR oder QRS-Intervallen festgestellt werden.

Klinische Wirksamkeit

Kinder und Jugendliche

Chemotherapie- induzierte Nausea und Emesis

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/m² Ondansetron intravenös und 4 mg Ondansetron oral nach 8 bis 12 Stunden oder 0,45 mg/kg KG Ondansetron intravenös und eine orale Gabe Placebo nach 8 bis 12 Stunden. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung zweimal täglich. Die komplette Kontrolle über das Erbrechen betrug an den schlimmsten Therapietagen 49% (5mg/m² i.v. + 4 mg Ondansetron p. o.) bzw. 41% (0,45 mg/kg i. v. + Placebo p. o.).

Eine doppelblinde, randomisierte und Placebo-kontrollierte klinische Studie (S3AB4003) mit 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren zeigte an den schlimmsten Therapietagen bei einer intravenösen Gabe von 5 mg/m² Ondansetron mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral eine komplette Kontrolle über das Erbrechen bei 73% der Patienten; bei einer Verabreichung von 8 mg Ondansetron Lösung mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral an den Therapietagen erreichten 71% der Patienten eine komplette Kontrolle über das Erbrechen. 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 Nausea und Emesis

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prävention von postoperativer Nausea und Emesis wurde in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten klinischen Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten (postkonzeptionelles Alter $\geq$ 44 Wochen, Gewicht $\geq$ 3 kg) untersucht. Die inkludierten Probanden wurden eingeteilt, um sich den jeweiligen Operationen unter Vollnarkose zu unterziehen und hatten einen ASA Status $\leq$ III. Eine Einzeldosis von Ondansetron

0,1 mg/kg KG wurde innerhalb von fünf Minuten nach Induktion der Anästhesie gegeben. Der Anteil an Patienten, die innerhalb des 24-stündigen Beobachtungszeitraums zumindest eine emetische Episode erlebten, war in der Placebogruppe höher als in der Verumgruppe (28% versus 11%, $p < 0,0001$).

Vier doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien wurden mit 1469 männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren) bei Vollnarkose durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert entweder auf intravenöse Einzeldosen (0,1mg/kg bei Patienten unter 40 kg, 4 mg für pädiatrische Patienten über 40 kg (n = 735 Patienten)) Ondansetron oder Placebo (n=734). Die Substanz wurde über einen Zeitraum von mindestens 30 Sekunden unmittelbar vor oder nach Induktion der Anästhesie gegeben. Ondansetron war signifikant wirksamer in der Prävention von Nausea und Emesis als Placebo. Die Ergebnisse dieser Studien sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-Wert
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	keine Nausea	64	51	0,004
S3GT11	keine Emesis	60	47	0,004

CR: ohne Emesis, Notfallmedikation oder Studienabbruch

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben nach wiederholter Gabe unverändert.
Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Ondansetron rasch resorbiert. Zofran Zydis und Zofran Filmtabletten sind bioäquivalent und weisen eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 60% auf. Die mittlere Bioverfügbarkeit bei gesunden männlichen Freiwilligen nach Gabe einer einzelnen 8 mg Tablette beträgt 55 bis 60%.

Plasmaspitzenkonzentrationen von 30 ng/ml treten ca. 1,5 Stunden nach oraler Gabe einer 8 mg-Dosis auf. Nach einer i.m.- oder i.v.-Verabreichung von 4 mg erreicht man bereits nach 10 Minuten äquivalente Blutspiegel.

Verteilung

Das Steady-State-Verteilungsvolumen beträgt ca. 140 l. Ondansetron wird zu 70-76% an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation und Elimination

Ondansetron wird durch multiple hepatische Metabolisierung aus dem systemischen Kreislauf entfernt. Der Großteil der ausgeschiedenen Metaboliten (>40 % der verabreichten Dosis) sind Glucuronid- und Sulfatkonjugate von 8-Hydroxyondansetron, welches pharmakologisch aktiv ist, aber nach oraler oder intravenöser Verabreichung von Ondansetron im systemischen Kreislauf nicht nachgewiesen werden kann (<2 ng/ml). Die Metaboliten von Ondansetron werden hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 im Falle eines genetisch bedingten Defekts (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Weniger als 5% der resorbierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 3 - 5 Stunden.

Besondere Patientenpopulationen

Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich in der Disposition von Ondansetron, wobei Frauen nach oraler Gabe eine höhere Resorptionsrate und eine verringerte systemische Clearance bzw. Verteilungsvolumen (adjustiert nach Gewicht) aufwiesen.

Kinder und Jugendliche (im Alter von 1 Monat bis 17 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten (n=19), die vor einer Operation standen, 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 ausgewählten 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.

Eine populationspharmakokinetische Analyse wurde an 428 Personen (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahre nach i.v. Gabe von Ondansetron durchgeführt. Basierend auf dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder i.v. Gabe in Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit der von Erwachsenen, mit der Ausnahme von Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Distributionsvolumen war altersabhängig und geringer in Erwachsenen als in Säuglingen und Kindern. Die Clearance war abhängig vom Gewicht aber nicht vom Alter mit der Ausnahme von Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Es ist schwierig festzustellen, ob es sich dabei um eine zusätzliche Verminderung der Clearance verbunden mit dem Alter in Säuglingen von 1 bis 4 Monaten oder um eine inhärente Variabilität auf Grund der geringen Anzahl von in dieser Altersgruppe untersuchten Personen handelt. Da an Patienten, die jünger als 6 Monate sind, nur eine Einzeldosis zur Prophylaxe von postoperativer Nausea und Erbrechen verabreicht wird, ist eine verminderte Clearance wahrscheinlich klinisch irrelevant.

Ältere Personen

Frühe Phase-I-Studien an gesunden älteren Freiwilligen zeigten einen leichten altersbedingten Abfall der Clearance und eine Steigerung der Halbwertszeit von Ondansetron. Jedoch die hohe Variabilität unter den Patienten führte zu einer beachtlichen Überschneidung der pharmakokinetischen Parameter von jungen (< 65 Jahre) und älteren Patienten (≥ 65 Jahre). Es wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen jungen und älteren Krebspatienten gefunden, die in die klinischen Studien zur Untersuchung von Chemotherapie induziertem Erbrechen und Übelkeit eingeschlossen waren, um unterschiedliche Dosisempfehlungen für ältere Patienten zu stützen.

Aufgrund von neuen Daten von Ondansetron-Plasmakonzentrationen und Exposition –Wirkungs-Modellierung wird bei Patienten ≥ 75 Jahre ein größerer Einfluss auf QTcF verglichen mit jüngeren Erwachsenen vorhergesagt.

Patienten mit 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 Eliminations-Halbwertszeit (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).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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 prä-systemischen Verstoffwechselung 100 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe 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 schwangere Tiere orale 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 bzw. 30 mg/kg/Tag bei Kaninchen entsprachen der 6-fach, bzw. 24-fach erhöhten, für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag, bezogen auf die Körperoberfläche.

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

Ondansetron und seine Metaboliten akkumulieren in der Muttermilch von Ratten, das Milch/Plasma-Verhältnis betrug 5,2:1.

Nach einer Studie mit geklonten, humanen, kardialen Ionenkanälen hat Ondansetron bei klinisch relevanten Konzentrationen das Potenzial, die kardiale Repolarisierung durch Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. Vorübergehende EKG-Änderungen wurden von klinischer Seite berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Eine dosisabhängige QT Verlängerung wurde in einer umfassenden QT-Studie bei freiwilligen Versuchspersonen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Karzinogenität und Mutagenität

In 2-Jahres-Studien an Ratten und Mäusen mit oralen Ondansetron-Dosen von bis zu 10 mg/kg pro Tag bzw. 30 mg/kg pro Tag (etwa das 4- bzw. 6-fache der empfohlenen oralen Höchstdosis für den Menschen von 24 mg pro Tag, bezogen auf die Körperoberfläche) wurden keine karzinogenen Wirkungen festgestellt.

Ondansetron war in Standardtests zur Mutagenität nicht mutagen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelatine

Mannitol (E 421)

Aspartam (E 951)

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219)

Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E 217)

Erdbeeraroma (kann geringe Mengen an Ethanol und Spuren von Benzylalkohol enthalten)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zofran Zydis sind in einer perforierten Doppelfolienblisterpackung (PA/Alu) zu 10 Stück abgepackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Zofran Zydis soll nicht durch die Blisterfolie gedrückt werden, da die Tablette brechen kann. Zum Herausnehmen einer Zofran Zydis die Deckfolie abziehen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, Biochemiestraße 10, 6250 Kundl

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Zofran Zydis 4 mg - Tabletten

Z.Nr.: 1-22512

Zofran Zydis 8 mg - Tabletten

Z.Nr.: 1-22513

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. April 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. September 2012

10. STAND DER INFORMATION

03/2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig