

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron Bluefish 4 mg Schmelztabletten
Ondansetron Bluefish 8 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ondansetron Bluefish 4 mg

Jede Schmelztablette enthält 4 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält 0,88 mg Aspartam (E 951) und bis zu 8,442 mg Sorbitol (E 420), Glucose und Schwefeldioxid (E220).

Ondansetron Bluefish 8 mg

Jede Schmelztablette enthält 8 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält 1,76 mg Aspartam (E 951) und bis zu 16,884 mg Sorbitol (E 420), Glucose und Schwefeldioxid (E220).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Weiß, flache, runde Tablette mit abgeschrägten Kanten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwachsene:

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen infolge einer zytotoxischen Chemotherapie oder Strahlentherapie sowie Prävention von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche:

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie bei Kleinkindern ≥ 6 Monaten, Kindern und Jugendlichen.

Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern ≥ 1 Monat und Jugendlichen: Es wurden keine Studien 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

Dosierung

Das emetogene Potenzial einer Krebsbehandlung variiert je nach den Dosen und Kombinationen der verwendeten Chemotherapie- und Strahlentherapieregimes. Die Art der Anwendung als auch die Dosierung von Ondansetron ist flexibel und wird wie nachfolgend beschrieben gewählt. Für die unterschiedlichen Dosisregimes sind angemessene Stärken und Arzneiformen erhältlich.

Erwachsene

Durch Chemotherapie- und Strahlentherapie-induzierte Nausea und Emesis

Emetogene Chemotherapie und Strahlentherapie:

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

Bei den meisten Patienten, die eine Chemotherapie oder Strahlentherapie erhalten, ist Ondansetron initial unmittelbar vor der Behandlung intravenös zu verabreichen, gefolgt von der oralen Gabe von 8 mg in 12-Stunden- Intervallen.

Orale Verabreichung: 8 mg 1-2 Stunden vor der Behandlung, gefolgt von 8 mg 12 Stunden später. Zum Schutz gegen eine verzögerte oder verlängerte Emesis nach den ersten 24 Stunden ist die orale Behandlung mit Ondansetron bis zu 5 Tage lang nach einem Behandlungszyklus fortzusetzen.

Die empfohlene Dosis für die orale Verabreichung beträgt zweimal täglich 8 mg.

Hoch emetogene Chemotherapie:

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.

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

Kinder und Jugendliche

Nausea und Emesis infolge einer Chemotherapie bei Kleinkindern ≥ 6 Monaten, Kindern und Jugendlichen

Die Dosierung bei Nausea und Emesis infolge einer Chemotherapie kann auf der Basis der Körperoberfläche (BSA) oder des Körpergewichts berechnet werden – siehe unten. Eine Dosierung nach Gewicht führt zu höheren Gesamttagesdosen als eine Dosierung nach BSA – siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe von verzögert auftretender oder längerer Übelkeit oder Erbrechen infolge einer Chemotherapie vor. Es sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron bei Übelkeit und Erbrechen infolge einer Strahlentherapie bei Kindern verfügbar.

Dosierung nach Körperoberfläche (BSA):

Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einmaldosis von 5 mg/m² zu verabreichen. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Die orale Gabe kann 12 Stunden später beginnen und bis zu 5 Tage lang fortgeführt werden.

Siehe Tabelle 1 unten.

Die Gesamttagesdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 1: Dosierung nach BSA bei Chemotherapie – Kleinkinder ≥ 6 Monaten, Kinder und Jugendliche

BSA	Tag 1 ^(a,b)	Tag 2-6 ^(b)
$< 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg Sirup nach 12 Std.	2 mg Sirup alle 12 Std.
$\geq 0,6 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus 4 mg Sirup oder Tablette nach 12 Std.	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Std.
$\geq 1,2 \text{ m}^2$	5 mg/m ² i.v. plus oder 8 mg i.v. plus 8 mg Sirup oder Tablette nach 12 Std.	8 mg Sirup oder Tablette alle 12 Std.

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Gesamttagesdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Dosierung nach Körpergewicht:

Die Dosierung nach Körpergewicht führt zu höheren Gesamttagesdosen als die Dosierung nach BSA – siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einmaldosis von 0,15 mg/kg zu verabreichen. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Zwei weitere intravenöse Dosen können im Abstand von 4 Stunden verabreicht werden. Die Gesamttagesdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten. Die orale Gabe kann 12 Stunden später begonnen und bis zu 5 Tagen fortgeführt werden. Siehe Tabelle 2 unten.

Tabelle 2: Dosierung nach Gewicht bei Chemotherapie – Kleinkinder ≥ 6 Monate, Kinder und Jugendliche

Gewicht	Tag 1 ^(a,b)	Tag 2-6 ^(b)
$\leq 10 \text{ kg}$	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Std.	2 mg Sirup alle 12 Std.
$> 10 \text{ kg}$	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Std.	4 mg Sirup oder Tablette alle 12 Std.

^a Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Gesamttagesdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten:

Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahren gut vertragen. Eine Änderung der Dosierung, Dosierungsfrequenz oder Verabreichungsart ist nicht erforderlich.

Siehe auch „Besondere Patientengruppen“

Postoperative Nausea und Emesis

Erwachsene:

Prophylaxe

Zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen kann Ondansetron oral oder intravenös gegeben werden.

Für die orale Verabreichung: 16 mg 1 Stunde vor der Narkose.

Behandlung

Für die Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wird die intravenöse Verabreichung empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Postoperative Übelkeit und Erbrechen bei Kleinkindern ≥ 1 Monat, Kindern und Jugendlichen

Orale Darreichungsform:

Zur Anwendung von oral verabreichtem Ondansetron zur Prophylaxe oder Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurden keine Studien durchgeführt; für diesen Zweck wird eine langsame intravenöse Injektion empfohlen.

Injektion:

Zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen, bei denen ein operativer Eingriff unter Vollnarkose durchgeführt wird, kann eine Einmaldosis Ondansetron als langsame intravenöse Injektion (mindestens 30 Sekunden) mit einer Dosis von 0,1 mg/kg bis zu einer Höchstdosis von 4 mg vor, während oder nach Narkoseeinleitung gegeben werden.

Ältere Patienten:

Zur Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe und Behandlung von Übelkeit und Erbrechen nach Operationen bei älteren Patienten liegen nur begrenzte Erfahrungen vor; jedoch wird Ondansetron von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

Siehe auch „Besondere Patientengruppen“.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Eine Änderung der Tagesdosis, der Dosierungsfrequenz oder der Verabreichungsart ist nicht erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant verlängert. Bei solchen Patienten darf eine Tagesgesamtdosis von 8 mg nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Metabolisierung von Spartein/Debrisoquin:

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron ist bei Patienten mit eingeschränkter Metabolisierung von Spartein und Debrisoquin nicht verändert. Deshalb führt die wiederholte Verabreichung bei solchen Patienten zu keiner Veränderung der Arzneimittelspiegel im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Eine Änderung der Tagesdosis oder der Dosierungsfrequenz ist nicht erforderlich.

Mit Ondansetron Bluefish sind einige der oben genannten Dosierungen nicht möglich, es muss auf

andere ondansetronhaltige Arzneispezialitäten zurückgegriffen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. Schmelztablette auf die Zunge legen, wo sie innerhalb von Sekunden zerfällt.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere selektive 5-HT₃-Rezeptorantagonisten (z. B. Granisetron, Dolasetron) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen andere selektive 5-HT₃-Rezeptorantagonisten in der Anamnese wurden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet.

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

Da Ondansetron bekanntermaßen die Dickdarmpassagezeit verlängert, müssen Patienten mit Zeichen einer subakuten Darmobstruktion nach der Verabreichung überwacht werden.

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 ist Ondansetron zu vermeiden. Vorsicht ist deshalb geboten bei Patienten mit Herzrhythmus- oder Reizleitungsstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, bei mit Antiarrhythmika oder Betablockern behandelten Patienten sowie bei Patienten mit signifikanten Elektrolytstörungen.

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

Eine Hypokaliämie und eine Hypomagnesiämie sind vor Verabreichung von Ondansetron zu korrigieren.

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.

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

Kinder und Jugendliche:

Nebenwirkungen an den Atemwegen müssen symptomatisch behandelt werden, wobei der Arzt diese als mögliche Frühsymptome von Überempfindlichkeitsreaktionen besonders beachten muss. Kinder und Jugendliche, die Ondansetron zusammen mit hepatotoxischen Chemotherapeutika erhalten, müssen engmaschig auf eine Beeinträchtigung der Leberfunktion überwacht werden.

Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie:

Bei der Berechnung der Dosis auf mg/kg-Basis und Verabreichung von 3 Dosen im Abstand von 4 Stunden ist die Gesamttagesdosis höher als bei Verabreichung einer Einzeldosis von 5 mg/m² gefolgt

von einer oralen Dosis. Die Wirksamkeit dieser beiden unterschiedlichen Dosierungsregimes wurde nicht in klinischen Studien direkt miteinander verglichen. Vergleiche verschiedener Studien zeigen, dass die Wirksamkeit beider Regimes ähnlich ist – siehe Abschnitt 5.1.

Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen des Arzneimittels:

Ondansetron Bluefish enthält Aspartam

Dieses Arzneimittel enthält 0,88 mg oder 1,76 mg Aspartam je 4 mg bzw. 8 mg Schmelztablette. Aspartam ist eine Quelle für Phenylalanin. Dies kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein, weil Aspartam zu Phenylalanin verstoffwechselt wird. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen, liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Ondansetron Bluefish enthält Glucose und Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 8,44 mg oder 16,88 mg Sorbitol je 4 mg bzw. 8 mg Schmelztablette. Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ondansetron Bluefish enthält Schwefeldioxid

Dies kann in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Ondansetron Bluefish enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keinen Hinweis darauf, dass Ondansetron den Metabolismus anderer gleichzeitig verabreichter Arzneimittel induziert oder hemmt. Spezifische Studien ergaben, dass bei Verabreichung von Ondansetron zusammen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Morphin, Lidocain, Propofol und Thiopental keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen auftreten.

Ondansetron wird durch mehrere Cytochrom-P-450-Enzyme in der Leber verstoffwechselt: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Aufgrund der Verstoffwechselung von Ondansetron durch verschiedene Enzyme wird die Enzymhemmung oder verminderte Aktivität eines Enzyms (z. B. genetisch bedingter CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert, so dass nur geringe oder gar keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Gesamt-Clearance von Ondansetron oder der erforderlichen Dosen zu erwarten sind.

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 starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) behandelt wurden, war die orale Clearance von Ondansetron erhöht, und die Blutkonzentrationen von Ondansetron waren signifikant erniedrigt. Eine Dosisanpassung von Ondansetron ist in den meisten Fällen erforderlich.

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

Daten aus kleinen Studien zeigen, dass Ondansetron die analgetische Wirkung von Tramadol abschwächen kann.

Die Anwendung von Ondansetron zusammen mit Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, kann zu einer weiteren QT-Verlängerung führen. Die gleichzeitige Verabreichung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazyklinen) kann das Risiko für Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4), daher ist bei einer gleichzeitigen Anwendung Vorsicht angezeigt.

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. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität schließen.

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

Stillzeit

Studien haben gezeigt, dass Ondansetron in die Milch von säugenden Tieren übergeht. Es wird daher empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron Bluefish Schmelztabletten erhalten, nicht stillen.

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

In psychomotorischen Tests führten Ondansetron Schmelztabletten nicht zu einer Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens oder zu einer Sedierung.

4.8 Nebenwirkungen

Die Angaben über sehr häufig, häufig und gelegentlich auftretende Nebenwirkungen basieren im Allgemeinen auf den Ergebnissen klinischer Studien. Dabei wurde die Inzidenz unter Placebo berücksichtigt. Den Angaben über seltene und sehr seltene Nebenwirkungen liegen im Allgemeinen Spontanmeldungen aus der Zeit nach der Markteinführung zugrunde.

Die Nebenwirkungen sind im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben 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 $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Die folgenden Häufigkeitsangaben sind Schätzwerte bei den empfohlenen Standarddosierungen von Ondansetron für das jeweilige Anwendungsgebiet und die angewendete Darreichungsform.

	<i>Sehr häufig</i>	<i>häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>	<i>Sehr selten</i>	<i>Nicht bekannt</i>
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, die manchmal schwer sind und bis zur Anaphylaxie reichen können.		

Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		Krampfanfälle, Bewegungsstörungen einschließlich extrapyramidaler Reaktionen wie dystone Reaktionen, okulogyre Krise und Dykinesien wurden beobachtet, ohne dass bleibende klinische Folgeerscheinungen sicher nachweisbar waren.	Schwindel während der i.v. Verabreichung, der in den meisten Fällen durch Verlängerung der Infusionsdauer verhütet oder behoben werden kann.		
Augenerkrankungen				Vorübergehende Sehstörungen (z. B. Verschwommenes Sehen) vorwiegend während der i.v. Verabreichung.	Vorübergehende Blindheit, vor allem während der i.v. Verabreichung. In der Mehrzahl der Fälle bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten zurück. Die meisten betroffenen Patienten hatten Cisplatin-haltige Chemotherapien erhalten. Bei einigen Fällen wurde die vorübergehende Blindheit auf eine kortikale Ursache zurückgeführt.	
Herzerkrankungen			Arrhythmien, Brustschmerzen mit oder ohne ST-Strecken-Senkung, Bradykardie	Verlängerung der QT Dauer (einschließlich Torsade de Pointes)		myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäß-erkrankungen		Wärmegefühl oder Hitzewallungen	Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Schluckauf			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-		Flush			toxischer Hautausschlag	

gewebes					einschließlich toxische epidermale Nekrolyse	
Leber- und Gallener- krankungen			Asymptomatischer Anstieg der Leberfunktions- werte. Diese Nebenwirkungen wurden häufig bei Patienten beobachtet, die eine Cisplatin- haltige Chemotherapie erhielten.			

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

Derzeit ist nur wenig über die Folgen einer Überdosierung von Ondansetron bekannt, doch haben einige wenige Patienten Überdosen erhalten. Als Folgeerscheinungen wurden Sehstörungen, schwere Obstipation, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block 2. Grades angegeben. In allen Fällen bildeten sich die Symptome vollständig zurück. Da kein spezifisches Antidot für Ondansetron bekannt ist, muss bei Verdacht auf eine Überdosis in allen Fällen eine entsprechende symptomatische und supportive Behandlung erfolgen. Die weitere Behandlung hat nach klinischem Bedarf zu erfolgen oder, falls verfügbar, nach den Empfehlungen der nationalen Vergiftungszentrale.

Die Verwendung von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosis von Ondansetron wird nicht empfohlen, weil die Patienten wegen der antiemetischen Wirkung von Ondansetron wahrscheinlich nicht darauf ansprechen.

Kinder und Jugendliche

Es wurden Fälle gemeldet, in denen Säuglinge und Kinder im Alter von 12 Monaten bis 2 Jahren versehentlich Überdosen von Ondansetron geschluckt haben und bei denen die aufgetretenen Symptome zu einem Serotonin-Syndrom passen (die geschätzte aufgenommene Menge überschritt 4 mg/kg).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit,
Serotonin-5HT₃-Antagonisten - Ondansetron, ATC-Code: A04AA01

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein starker und hoch selektiver 5HT₃-Rezeptorantagonist. Sein genauer Wirkungsmodus zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapeutika und Strahlentherapie können zur Freisetzung von 5HT im Dünndarm führen und einen Brechreflex auslösen, indem über 5HT₃-Rezeptoren vagale Afferenzen aktiviert werden. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes.

Die Aktivierung vagaler Afferenzen kann auch eine Freisetzung von 5HT in der Area postrema am Grund des vierten Hirnventrikels verursachen; dies kann über einen zentralen Mechanismus ebenfalls eine Emesis hervorrufen. Die Wirkung von Ondansetron beim Management von Übelkeit und Erbrechen, die durch eine zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie induziert werden, beruht daher wahrscheinlich auf seiner antagonistischen Aktivität an den 5HT₃-Rezeptoren auf Neuronen im peripheren und zentralen Nervensystem.

Die Wirkungsmechanismen bei Übelkeit und Erbrechen nach Operationen sind nicht bekannt, könnten aber denen bei Übelkeit und Erbrechen infolge einer zytotoxischen Therapie entsprechen.

Ondansetron verändert nicht die Plasmakonzentrationen von Prolaktin.

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.

Kinder und Jugendliche:

Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie

Die Wirksamkeit von Ondansetron zur Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie bei Krebserkrankungen wurde in einer randomisierten Doppelblindstudie bei 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jahren untersucht. An den Tagen der Chemotherapie erhielten die Patienten entweder 5 mg/m² Ondansetron i.v. + nach 8-12 Stunden 4 mg Ondansetron p.o. oder 0,45 mg/kg Ondansetron i.v. + nach 8-12 Stunden Placebo p.o. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 3 Tage lang zweimal täglich 4 mg Ondansetron-Sirup. Eine vollständige Kontrolle von Erbrechen am schlimmsten Tag der Chemotherapie wurde bei 49 % (5 mg/m² i.v. + 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41% erreicht (0,45 mg/kg i.v. + Placebo p.o.). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 3 Tage lang zweimal täglich 4 mg Ondansetron-Sirup.

Eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie bei 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren wies nach, dass die Emesis am schlimmsten Tag der Chemotherapie bei 73 % der Patienten vollständig kontrolliert wurde, wenn Ondansetron intravenös in einer Dosis von 5 mg/m² i.v. zusammen mit 2-4 mg Dexamethason p.o. verabreicht wurde, und bei 71% der Patienten, wenn

Ondansetron als Sirup in einer Dosis von 8 mg + 2-4 mg Dexamethason p.o. an den Tagen der Chemotherapie gegeben wurden. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 2 Tage lang zweimal 4 mg Ondansetron-Sirup.

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten wurde in einer unverblindeten, nicht vergleichenden Studie mit einem Arm untersucht. Alle Kinder erhielten 3 Dosen von 0,15 mg/kg Ondansetron i.v. 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie sowie 4 und 8 Stunden nach der ersten Dosis. Bei 56 % der Patienten wurde eine komplette Kontrolle der Emesis erreicht.

In einer anderen unverblindeten Studie mit einem Arm ohne operativen Eingriff wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg Ondansetron gefolgt von 2 Dosen von 4 mg Ondansetron bei Kindern < 12 Jahren und 8 mg bei Kindern ≥ 12 Jahren untersucht (Gesamtzahl der Kinder n = 28). Eine komplette Kontrolle der Emesis wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen

Die Wirksamkeit einer Einmaldosis Ondansetron zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten (Alter nach der Konzeption ≥ 44 Wochen, Gewicht ≥ 3 kg) untersucht. Bei den Patienten war ein operativer Eingriff unter Vollnarkose geplant und alle hatten einen ASA-Status $\leq$ III. In den 5 Minuten nach der Narkoseeinleitung wurde eine Einmaldosis von 0,1 mg/kg Ondansetron verabreicht. Der Anteil der Patienten mit mindestens einer emetischen Episode in der 24-stündigen Beurteilungszeit (ITT) war bei den Placebo-Patienten höher als bei denen, die Ondansetron erhalten hatten (28 % vs. 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

Resorption

Ondansetron wird nach oraler Verabreichung schnell resorbiert. Seine maximale Plasmakonzentration beträgt etwa 1,5 Stunden nach einer Dosis von 8 mg ungefähr 30 ng/ml. Der Saft und die Tabletten sind bioäquivalent. Die absolute orale Bioverfügbarkeit beider Arzneiformen beträgt 60%.

Verteilung

Die Verfügbarkeit von Ondansetron nach oraler, intravenöser und intramuskulärer Verabreichung ist mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 3 Stunden und einem Steady-state-Verteilungsvolumen von etwa 140 Litern vergleichbar. Ondansetron ist relativ schwach an Proteine gebunden (70-76 %).

Elimination

Ondansetron wird aus dem systemischen Kreislauf vor allem durch Metabolisierung in der Leber über verschiedene enzymatische Wege abgebaut. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron werden durch wiederholte Verabreichung nicht verändert.

Kinder und Jugendliche (1 Monat bis 17 Jahre)

Bei Kindern von 1 bis 4 Monaten ($n = 19$), die operiert wurden, war die auf das Körpergewicht bezogene Clearance um etwa 30 % geringer als bei Kindern im Alter von 5 bis 24 Monaten ($n = 22$), jedoch vergleichbar wie bei Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren. Die Halbwertszeit betrug in der Patientenpopulation im Alter von 1 bis 4 Monaten im Durchschnitt 6,7 Stunden, dagegen 2,9 Stunden bei Patienten in den Altersbereichen 5 bis 24 Monate bzw. 3 bis 12 Jahre. Die Unterschiede der pharmakokinetischen Parameter in der Patientenpopulation im Alter von 1 bis 4 Monaten lassen sich teilweise durch einen höheren Prozentsatz von Gesamtkörperwasser bei Neugeborenen und Säuglingen und ein höheres Verteilungsvolumen für wasserlösliche Arzneimittel wie Ondansetron erklären.

Bei Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren, die sich einer elektiven Operation mit Vollnarkose unterzogen, waren die absoluten Werte für die Clearance und das Verteilungsvolumen von Ondansetron niedriger als bei erwachsenen Patienten. Beide Parameter stiegen gewichtslinear an und erreichten ab dem Alter von 12 Jahren die Werte von jungen Erwachsenen. Bei Normalisierung der Werte für Clearance und Verteilungsvolumen nach Körpergewicht waren die Werte dieser Parameter in den verschiedenen Altersgruppen vergleichbar. Eine Dosierung nach dem Gewicht gleicht altersbedingte Unterschiede aus und ist somit geeignet, die systemische Exposition bei Kindern und Jugendlichen zu normalisieren.

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 (siehe Abschnitt 4.2).

Geschlechtsspezifische Differenzen

Geschlechtsunterschiede in der Disposition von Ondansetron wurden aufgezeigt, wobei Frauen eine größere Absorptionsrate und -menge nach oraler Dosis und eine verminderte systemische Clearance und Volumenverteilung (auf das Gewicht bezogen) aufwiesen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance 15 ml – 60 ml/min) sind die systemische Clearance und das Verteilungsvolumen reduziert, was zu einer geringen, aber klinisch nicht bedeutsamen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit führt (5,4 h). Eine Studie bei dialysepflichtigen Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (die zwischen den Dialysesitzungen untersucht wurden) zeigte, dass die Pharmakokinetik von Ondansetron im Wesentlichen unverändert war.

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Clearance aufgrund des verminderten präsystemischen Metabolismus deutlich reduziert; die Halbwertszeit ist verlängert (15-32 h) und die orale Bioverfügbarkeit nähert sich infolge der verringerten prä-systemischen Verstoffwechselung 100 %.

Bei Dosen über 8 mg nimmt die systemische Exposition gegenüber Ondansetron mehr als dosisproportional zu; dies könnte Ausdruck einer gewissen Abnahme des First-pass-Metabolismus bei höheren oralen Dosen sein. Die Bioverfügbarkeit ist nach oraler Verabreichung bei Anwesenheit von Nahrung etwas erhöht, wird aber durch Antazida nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die akute Toxizität von Ondansetron wurde bis zu nicht-letalen Maximaldosen an Ratten, Kaninchen und Hunden untersucht. Bei hohen Dosierungen zeigten sich zentralnervöse Störungen,

Geringfügigen Veränderungen bei Plasmaenzymen ohne Anzeichen einer Hepatotoxizität wurden beobachtet.

Eine beobachtete Bindung an Melanin-haltige Gewebe hatte keine toxikologische Bedeutung

Ondansetron und seine Metaboliten durchdringen die Blut-Hirn-Schranke nur in geringer Menge. Studien zur Plazentagängigkeit bei Ratten und Kaninchen weisen darauf hin, dass der Fötus während der Schwangerschaft geringen Mengen des Arzneimittels und seiner Metaboliten ausgesetzt ist.

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

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. In vivo, wurde eine Verlängerung des QT-Intervalls bei anästhesierten Katzen nach i.v. Gabe, bei Dosen über dem Hundertfachen der pharmakologisch wirksamen Dosen, beobachtet. 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).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam E 951

Crospovidon Typ B, Magnesiumstearat, Mikrokristalline Cellulose, Mannitol (E 421), Sorbitol (E 420), Crospovidon (Typ A) und hochdisperses Siliciumdioxid, Erdbeergeschmack (Glucose, Maltodextrin, arabisches Gummi E 414 und Schwefeldioxid E 220) Natriumstearyl fumarat

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

Ondansetron Bluefish Schmelztabletten sind in perforierten Blisterpackungen aus OPA/Alu/PVC-Alu zur Abgabe von Einzeldosen in Faltschachteln mit 10 Tabletten abgepackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bluefish Pharmaceuticals AB
Gävlegatan 22
113 30 Stockholm
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ondansetron Bluefish 4 mg Schmelztabletten Z. Nr.: 138924

Ondansetron Bluefish 8 mg Schmelztabletten Z. Nr.: 138925

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Juni 2019

10. STAND DER INFORMATION

02.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.