

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansan 4 mg-Schmelztabletten

Ondansan 8 mg-Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ondansan 4 mg-Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 4 mg Ondansetron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält 55,906 mg Lactose-Monohydrat und 0,994 mg Aspartam (E 951).

Ondansan 8 mg-Schmelztabletten

Jede Schmelztablette enthält 8 mg Ondansetron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Schmelztablette enthält 111,812 mg Lactose-Monohydrat und 1,988 mg Aspartam (E 951).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Ondansan 4 mg-Schmelztabletten

Weiß, flache, runde Tablette mit abgeschrägten Kanten, mit einem Durchmesser von ca. 6,0-7,0 mm.

Ondansan 8 mg-Schmelztabletten

Weiß, flache, runde Tablette mit abgeschrägten Kanten, mit einem Durchmesser von ca. 8,5-9,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ondansan wird angewendet **bei Erwachsenen**

- zur Therapie von Nausea und Emesis, welche während zytotoxischer Chemotherapien oder Strahlentherapie auftreten, sowie
- zur Prävention der postoperativen Nausea und Emesis.

Ondansan wird angewendet **bei Kindern über 6 Monaten und Jugendlichen**

- zur Therapie von Nausea und Emesis, welche während zytotoxischer Chemotherapien auftreten.

Es wurden keine Studien an Kindern und Jugendlichen über die orale Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe oder Therapie 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. Ondansan steht auch für die parenterale Anwendung zur Verfügung und ermöglicht eine individuelle Anpassung der Dosierung. Die Art der Anwendung (parenteral oder oral) und die Dosis von Ondansan ist anhand der Schwere des Erbrechens zu bestimmen.

Dosierung

Erwachsene

Durch Chemo- und Strahlentherapie induzierte Nausea und Emesis (CINV)

Die empfohlene Dosis ist 8 mg oral angewendet 1 bis 2 Stunden vor der Chemo- oder Strahlentherapie mit anschließender Anwendung 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-Natriumphosphat 1 bis 2 Stunden vor Chemotherapie angewendet werden. Nach den ersten 24 Stunden kann die orale Ondansetron-Behandlung bis zu 5 Tage nach Therapie weitergeführt werden. Die empfohlene Dosis zur oralen Anwendung beträgt 8 mg zweimal täglich.

Postoperative Nausea und Emesis

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

Für die Therapie 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 Jahren

Die Dosis kann auf Grundlage der Körperoberfläche oder des Körpergewichts berechnet werden (siehe unten). 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 ist unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 5 mg/m² zu verabreichen. Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

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

Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenenendosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 1: Dosierung nach Körperoberfläche für Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche bis 17 Jahren

Körperoberfläche	Tag 1	Tage 2 bis 6
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. und 2 mg Lösung zum Einnehmen* nach 12 Stunden	2 mg Lösung zum Einnehmen* alle 12 Stunden
≥ 0,6 m ² bis ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. und 4 mg Schmelztabletten nach 12 Stunden	4 mg Schmelztabletten alle 12 Stunden
> 1,2 m ²	5 mg/m ² i.v. oder 8 mg i.v. und 8 mg Schmelztabletten nach 12 Stunden	8 mg Schmelztabletten alle 12 Stunden

*Kann mit dieser Darreichungsform nicht dosiert werden.

Dosierung nach Körpergewicht

Ondansetron ist unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht zu verabreichen. Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten. An Tag 1 können zwei weitere i.v.-Dosen mit einem Abstand von 4 Stunden verabreicht werden. Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten. Die Anwendung von oralen Dosen kann 12 Stunden später erfolgen und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgesetzt werden (siehe nachfolgende Tabelle 2).

Tabelle 2: Dosierung nach Körpergewicht für Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche bis 17 Jahren

Körpergewicht	Tag 1	Tage 2 bis 6
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen zu 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden	2 mg Lösung zum Einnehmen* alle 12 Stunden
> 10 kg	Bis zu 3 Dosen zu 0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden.	4 mg Schmelztabletten alle 12 Stunden

*Kann mit dieser Darreichungsform nicht dosiert werden.

Postoperative Nausea und Emesis bei Kindern über 1 Monat und Jugendlichen bis 17 Jahren

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Durch Chemo-und Strahlentherapie induzierte Nausea und Emesis

Es ist keine Anpassung der oralen Dosis oder der Anwendungshäufigkeit erforderlich.

Postoperative Nausea und Emesis

Bei älteren Patienten liegen nur wenige Erfahrungen bei der Prophylaxe von postoperativer Nausea und Emesis vor. Ondansetron wird allerdings von Patienten über 65 Jahren nach einer Chemotherapie gut vertragen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Anpassung der Dosis, der Anwendungshäufigkeit oder der Art der Anwendung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance von Ondansetron signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant verlängert. Bei diesen Patienten darf die Gesamttagesdosis von 8 mg Ondansetron nicht überschritten werden.

Patienten mit langsamem Spartein-/Debrisoquinmetabolismus

Die Eliminationshalbwertszeit von Ondansetron weist bei Patienten, die als langsame Spartein- und Debrisoquin-Metabolisierer klassifiziert wurden, keine Veränderungen auf. Folglich führen wiederholte Dosen bei diesen Patienten zu Expositionsspiegeln des Wirkstoffes, die sich von jenen der allgemeinen Population nicht unterscheiden. Somit benötigen diese Patienten keine Anpassung der Dosis.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Schmelztablette auf die Zunge legen, wo sie innerhalb von Sekunden zerfällt; danach schlucken.

Die Schmelztabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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, die bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere selektive 5HT₃-Rezeptorantagonisten zeigten, wurde über Kreuzallergien mit Ondansetron berichtet.

Bei Auftreten von Atembeschwerden sind diese symptomatisch zu behandeln und aufmerksam durch das medizinische Personal zu überwachen, da Atembeschwerden ein Anzeichen für Überempfindlichkeitsreaktionen sein können.

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 überwacht werden.

Ondansetron kann dosisabhängig das QT-Intervall verlängern (siehe Abschnitt 5.1). Zusätzlich traten nach Markteinführung Torsade de pointes bei Patienten unter Ondansetrontherapie auf. Demnach soll bei Patienten mit angeborenem Long-QT-Syndrom Ondansetron vermieden werden. Zusätzlich soll Ondansetron 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, Störungen des Elektrolyt-Haushalts oder eine Senkung der Herzfrequenz bewirken können.

Bei Patienten, die mit Ondansetron behandelt wurden, wurden Fälle von myokardialer Ischämie berichtet. Bei einigen Patienten, insbesondere im Rahmen einer intravenösen Anwendung, traten die Symptome unmittelbar nach der Anwendung von Ondansetron auf. Die Patienten sind auf die Symptome einer myokardialen Ischämie aufmerksam zu machen.

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

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 Elektrolythaushalt umsichtig vorzugehen.

Das Serotoninsyndrom wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln beschrieben (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die gleichzeitige Anwendung 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 sind solche Patienten nach der Therapie mit Ondansetron sorgfältig zu überwachen.

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 in klinischen Studien nicht direkt miteinander verglichen. Vergleiche verschiedener Studien zeigen, dass die Wirksamkeit beider Regimes ähnlich ist – siehe Abschnitt 5.1.

Lactose

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

Aspartam

Dieses Arzneimittel enthält Aspartam. Aspartam wird nach oraler Aufnahme im Gastrointestinaltrakt hydrolysiert. Eines der Haupthydrolyseprodukte ist Phenylalanin. Es kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein und ist daher bei diesen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Ondansetron auf andere Arzneimittel

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

Tramadol

Zwei kleinere Interaktionsstudien zeigten, dass Ondansetron den analgetischen Effekt von Tramadol herabsetzen kann.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Ondansetron

Ondansetron wird durch Cytochrom P450-Enzyme (CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2) der Leber metabolisiert. Da eine Vielzahl an hepatischen Enzymen am Abbau von Ondansetron beteiligt sind, ist das Risiko für kompetitive, metabolische Interaktionen gering und 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 angewendet 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) einnahmen, war die 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 Anomalitäten) wurde nach der gleichzeitigen Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Arzneimitteln, einschließlich selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRIs) und Buprenorphin beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

QT-Intervall-verlängernde Arzneimittel

Die Anwendung von Ondansetron mit QT-Zeit-verlängernden Arzneimitteln kann das QT-Zeit-Intervall zusätzlich verlängern.

Kardiotoxische Arzneimittel

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

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen in gebärfähigem Alter haben Ihren Schwangerschaftsstatus mit einem Schwangerschaftstest vor Beginn einer Behandlung mit Ondansetron abzuklären und müssen darauf hingewiesen werden, dass Ondansetron möglicherweise schädlich für den sich entwickelnden Fötus ist.

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

Schwangerschaft

Ausgehend von der Erfahrung beim Menschen aus epidemiologischen Studien wird vermutet, dass Ondansetron orofaziale Fehlbildungen verursacht, wenn es im ersten Trimenon der Schwangerschaft angewendet wird.

In einer Kohortenstudie mit 1,8 Millionen Schwangeren war die Anwendung von Ondansetron im ersten Trimenon mit einem erhöhten Risiko für Lippen-, Kiefer- und 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.

Die Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Tierversuche zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Fertilität.

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

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

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

Nebenwirkungen werden im Folgenden nach Systemorganklasse und Häufigkeit angeführt.

Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100, < 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000, < 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, (einschließlich Anaphylaxie) ¹
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Krämpfe Störung im Bewegungsablauf (einschließlich extrapyramidale Symptome wie z.B. dystonische Reaktionen, okulogyre Krise, Dyskinesie) ²
	Selten	Schwindel ³
<i>Augenerkrankungen</i>	Selten	Vorübergehende Sehstörungen (z.B. verschwommenes Sehen) ³
	Sehr selten	Vorübergehende Blindheit ^{3, 4}
<i>Herzerkrankungen</i>	Gelegentlich	Brustschmerz mit oder ohne ST-Strecken-senkung im EKG Bradykardie Arrhythmie
	Selten	QT-Verlängerung (einschließlich Torsade de pointes)
	Nicht bekannt	Myokardiale Ischämie ⁷
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Häufig	Wärmegefühl Hitzewallungen
	Gelegentlich	Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich	Schluckauf

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Häufig	Obstipation ⁵
	Nicht bekannt	Mundtrockenheit
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Gelegentlich	Leberfunktionswerte erhöht ⁶
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Flush
	Sehr selten	Toxischer Hautausschlag (einschließlich toxische epidermale Nekrolyse)

- 1 Diese können manchmal schwerwiegend sein.
- 2 Ohne definitiven Hinweis von bleibenden klinischen Spätfolgen.
- 3 Vorwiegend bei zu schneller i.v.-Verabreichung.
- 4 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.
- 5 Durch Verzögerung der Darmpassage.
- 6 Asymptomatisch; diese Wirkung wurde häufig bei Patienten unter Cisplatintherapie beobachtet.
- 7 Siehe Abschnitt 4.4

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

Bisher gibt es nur wenig Erfahrung mit Überdosierungen, doch im Falle einer versehentlichen Überdosierung sind 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 wird bei Fällen von Überdosierung empfohlen.

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 Serotoninsyndrom passen (die geschätzte aufgenommene Menge überschritt 4 mg/kg).

Therapie

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Ondansetron, daher ist bei Verdacht auf eine Überdosierung, falls notwendig, eine geeignete symptomatische und unterstützende Therapie einzuleiten.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-5HT₃-Antagonisten

ATC-Code: A04AA01

Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein potenter, hoch selektiver 5HT₃-Antagonist, der auf die 5HT₃-Rezeptoren wirkt. Sein genauer Wirkungsmechanismus in der Kontrolle von Emesis und Nausea ist nicht bekannt.

Zytotoxisch wirkende Chemotherapeutika und Strahlentherapie 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 Prolaktinkonzentrationen im Plasma.

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 und Sicherheit

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. 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 Körpergewicht Ondansetron intravenös und eine orale Anwendung 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% (5 mg/m² i.v. + 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41% (0,45 mg/kg i.v. und Placebo p.o.).

Eine doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte klinische Studie mit 438 Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren zeigte an den schlimmsten Therapietagen bei einer intravenösen Anwendung 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. Alle Kinder erhielten drei Dosen Ondansetron i.v. (je 0,15 mg/kg Körpergewicht), 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 mit 28 Kindern wurde die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht 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, placebokontrollierten klinischen Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten (postkonzeptionelles Alter $\geq$ 44 Wochen, Gewicht $\geq$ 3 kg) untersucht. Die Studienpatienten 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 Körpergewicht 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, placebokontrollierte Studien wurden mit 1.469 männlichen und weiblichen Patienten (im Alter von 2 bis 12 Jahren) bei Vollnarkose durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert entweder auf intravenöse Einzeldosen (0,1 mg/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	$\leq 0,001$

Studie	Endpunkt	Ondansetron %	Placebo %	p-Wert
S3GT11	keine Nausea	64	51	0,004
S3GT11	keine Emesis	60	47	0,004

CR: keine emetische Episode, 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. Die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 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.

Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (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.

Spezielle Patientengruppen

Geschlechtsspezifische Differenzen

Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich in der Disposition von Ondansetron, wobei Frauen nach oraler Anwendung 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 körperlgeichtsbezogenen Dosierung berücksichtigt altersabhängige Veränderungen und bewirkt eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten.

Eine populations-pharmakokinetische Analyse wurde an 428 Personen (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahre nach i.v.-Anwendung von Ondansetron durchgeführt. Basierend auf dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder i.v.-Anwendung 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 Patienten

Frühe Phase-I-Studien an gesunden älteren Freiwilligen zeigen 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-Wirkung-Modellierung wird bei Patienten ≥ 75 Jahre ein größerer Einfluss auf QTcF verglichen mit jüngeren Erwachsenen vorhergesagt.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15 bis 60 ml/min) sind sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen nach i.v.-Anwendung von Ondansetron reduziert, was zu einem leichten, aber klinisch insignifikanten Anstieg der Eliminations-Halbwertszeit (5,4 Stunden) führt. Eine Studie an Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, bei denen regelmäßige Hämodialyse erforderlich war (die Untersuchungen wurden zwischen den Dialysen durchgeführt), ergab, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron nach i.v.-Anwendung im Wesentlichen unverändert sind.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist die systemische Clearance von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Anwendung deutlich vermindert, mit verlängerter Eliminationshalbwertszeit (15 bis 32 Stunden) und einer oralen Bioverfügbarkeit von etwa 100% infolge der verminderten präsystemischen Verstoffwechselung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Anwendung, und zum kanzerogenen Potenzial 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, angewendet 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 auf 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).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Hydroxypropylcellulose
Crospovidon
Calciumsilicat
Aspartam (E 951)
Pfefferminzgeschmack
Hochdisperses Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

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

Peel-off Al/Al-Blisterpackungen zu 10 Schmelztabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ondansan 4 mg-Schmelztabletten: Z.Nr.: 141141

Ondansan 8 mg-Schmelztabletten: Z.Nr.: 141142

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.03.2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.