

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ondansetron STADA® 4 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 4 mg Ondansetron als 5 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 84,5 mg Lactose-Monohydrat,

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Blassgelbe, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „41“.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika und Strahlentherapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Durch Zytostatika und Bestrahlungen hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

Erwachsene

Hochemetogene Chemotherapie, z.B. mit Cisplatin

Am Tag der Chemotherapie nach den therapeutischen Bedürfnissen

entweder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums initial 8 mg Ondansetron langsam i.v. injizieren bzw. über 15 Minuten infundieren. Danach fortsetzen als kontinuierliche i.v. Infusion mit einer Infusionsrate von 1 mg/Stunde bis zu einer Dauer von 24 Stunden oder 2 weitere Dosen von 8 mg Ondansetron jeweils im Abstand von 2–4 Stunden entweder als langsame i.v. Injektion oder 15-minütige Kurzzeit-Infusion verabreichen

oder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 16 mg Ondansetron, verdünnt mit 50–100 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (siehe Mischbarkeit von Ondansetron STADA®), über mindestens 15 Minuten intravenös infundieren. Aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)

oder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 8 mg Ondansetron langsam intravenös injizieren.

Die antiemetogene Wirksamkeit von Ondansetron kann bei hochemetogener Chemotherapie durch die einmalige intravenöse Gabe von 20 mg Dexmethason 21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz vor Beginn der Chemotherapie gesteigert werden.

Nach der Chemotherapie wird die Behandlung bis zu insgesamt 5 Tagen fortgesetzt mit 8 mg Ondansetron oral alle 12 Stunden (morgens und abends).

Moderat emetogene Chemotherapieverfahren, z.B. mit Cyclophosphamid, Doxorubicin, Carboplatin

Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 8 mg Ondansetron langsam i.v. injizieren bzw. über 15 Minuten infundieren oder 1–2 Stunden vor Chemotherapiegabe 8 mg Ondansetron oral geben.

Die Behandlung wird bis zu insgesamt 5 Tagen weitergeführt mit 8 mg oral alle 12 Stunden (morgens und abends).

Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Strahlentherapie

8 mg Ondansetron oral alle 12 Stunden (morgens und abends) verabreichen. Die erste Dosis sollte dabei 1–2 Stunden vor der Bestrahlung eingenommen werden. Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Länge der durchgeführten Strahlentherapie.

Kinder und Jugendliche

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern ab 6 Monaten und Jugendlichen

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

Es sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Prävention von verzögerter oder prolongierter (verlängerter) Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen vorhanden. Ebenso sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron bei Strahlentherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen vorhanden.

rapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern vorhanden.

Dosierung nach Körperoberfläche:

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 5 mg/m² verabreicht werden. Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

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

Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Dosierung nach Körpergewicht:

Eine Dosierung nach Körpergewicht führt im Vergleich zu einer Dosierung nach Körperoberfläche zu höheren Tagesgesamtdosen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 0,15 mg/kg Körpergewicht (KG) verabreicht werden. Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Bei Bedarf können 2 weitere i.v.-Dosen mit einem Abstand von 4 Stunden verabreicht werden.

Die Gabe von oralen Dosen kann 12 Stunden später erfolgen und kann über einen Zeitraum von bis zu 5 Tagen fortgesetzt werden (siehe nachfolgende Tabelle 2).

Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Zur Behandlung von Kindern stehen als Darreichungsformen mit einem Wirkstoffgehalt von 4 mg Ondansetron *Ondansetron STADA® 4 mg Injektionslösung* und *Ondansetron STADA® 4 mg Filmtabletten* zur Verfügung.

Tabelle 1:

Dosierung nach Körperoberfläche bei Chemotherapie – Kinder ab 6 Monaten und Jugendliche

| Körperoberfläche | Tag 1 ^{a, b} | Tage 2–6 ^b |
|---------------------|---|---|
| <0,6 m ² | Initialdosis: 5 mg/m ² i.v. Nach 12 Stunden: 2 mg Ondansetron | Alle 12 Stunden: 2 mg Ondansetron |
| ≥0,6 m ² | Initialdosis: 5 mg/m ² i.v. Nach 12 Stunden: 4 mg Ondansetron | Alle 12 Stunden: 4 mg Ondansetron |
| >1,2 m ² | Initialdosis: 5 mg/m ² i.v. oder 8 mg i.v. Nach 12 Stunden: 8 mg Ondansetron | Alle 12 Stunden: 8 mg Ondansetron |

^a Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 2:

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

| Körpergewicht | Tag 1 ^{a, b} | Tage 2–6 ^b |
|---------------|--|---|
| ≤10 kg | Initialdosis: 0,15 mg/kg KG i.v. Nach 4 Stunden: Bei Bedarf bis zu 2 weitere i.v.-Dosen mit 0,15 mg/kg KG im 4-Stunden-Intervall | Alle 12 Stunden: 2 mg Ondansetron |
| >10 kg | Initialdosis: 0,15 mg/kg KG i.v. Nach 4 Stunden: Bei Bedarf bis zu 2 weitere i.v.-Dosen mit 0,15 mg/kg KG im 4-Stunden-Intervall | Alle 12 Stunden: 4 mg Ondansetron |

^a Die intravenös verabreichte Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

^b Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Ältere Patienten

Wirksamkeit und Verträglichkeit waren bei über 65-jährigen Patienten ähnlich wie bei jüngeren Erwachsenen, so dass eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit mittlerer bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte eine tägliche Gesamtdosis von 8 mg Ondansetron (oral oder intravenös) nicht überschritten werden, da die Clearance signifikant verringert und die Serumhalbwertszeit signifikant erhöht ist.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen mit anderen selektiven 5-HT₃-Antagonisten gezeigt haben. Bei Auftreten von Atembeschwerden sollten diese symptomatisch behandelt und aufmerksam durch den Arzt überwacht werden, da Atembeschwerden Symptome einer beginnenden Überempfindlichkeitsreaktion sein können.

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

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

Es gab Post Marketing-Berichte über Patienten mit einem Serotonin-Syndrom (einschließlich Veränderungen der psychischen Verfassung, autonomer Instabilität und neuromotorischen Störungen) nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Wirkstoffen (einschließlich selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)). Falls eine gleichzeitige Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Wirkstoffen klinisch erforderlich ist, wird empfohlen, den Patienten angemessen zu überwachen.

Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Darmmotilität (subakute Obstruktion), da Ondansetron die Motilität des unteren Magen-Darm-Traktes vermindern kann.

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

Kinder und Jugendliche

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

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

Wird die tägliche Dosis auf der Grundlage von mg/kg (Körpergewicht) ermittelt und werden die drei Dosen gemäß eines 4-Stunden-Intervalls gegeben, ist die Tagesgesamtdosis höher als bei einer Einzeldosis von 5 mg/m², der eine orale Verabreichung folgt (Dosierung nach Körperoberfläche). Die relative Wirksamkeit dieser zwei unterschiedlichen Dosis-Regime wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Ein Cross-Trial-Vergleich zeigt eine ähnliche Wirksamkeit für beide Dosis-Regime (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ondansetron STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es deutet nichts darauf hin, dass Ondansetron den Metabolismus anderer, gewöhnlich gleichzeitig verabreichter Arzneimittel induziert oder hemmt. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Tramadol, Alfentanil, Morphium, Lidocain, Propofol und Thiopental auftreten.

Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom P450-Isoenzyme – CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2 – metabolisiert. Durch die Vielfalt der Cytochrom P450-Isoenzyme, die Ondansetron verstoffwechseln können, kann eine Hemmung oder reduzierte Aktivität eines der Isoenzyme (z.B. bei einem genetisch bedingten CYP2D6-Mangel) normalerweise von anderen Isoenzymen ausgeglichen werden. Daher sollte es zu keiner signifikanten Veränderung der Clearance von Ondansetron oder des Dosisbedarfs kommen. Bei Untersuchungen an Probanden mit nachgewiesener Einschränkung des Metabolismus von Spartein und Debrisoquin wurde keine veränderte Halbwertszeit für Ondansetron festgestellt. Folglich sind nach wiederholter Gabe bei solchen Patienten keine anderen Substanzspiegel als bei der „normalen“ Bevölkerung zu erwarten.

Die Anwendung von Ondansetron mit QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln kann die QT-Zeit zusätzlich verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kar-

diotoxischen Arzneimitteln (z.B. Anthracycline wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzumab), Antibiotika (wie Erythromycin oder Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablocker (wie Atenolol oder Timolol) kann das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es gab Post Marketing-Berichte über Patienten mit einem Serotonin-Syndrom (einschließlich Veränderungen der psychischen Verfassung, autonomer Instabilität und neuromotorischen Störungen) nach gleichzeitiger Anwendung von Ondansetron und anderen serotonergen Wirkstoffen (einschließlich SSRI und SNRI) (siehe auch Abschnitt 4.4).

Apomorphin

Aufgrund von Berichten über starken Blutdruckabfall und Bewusstseinsverlust bei Anwendung von Ondansetron zusammen mit Apomorphinhydrochlorid ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert.

Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin

Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die die Enzymaktivität von CYP3A4 induzieren (z.B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin), waren die orale Clearance von Ondansetron erhöht und die Blutkonzentrationen vermindert.

Tramadol

Daten aus kleineren Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron den analgetischen Effekt von Tramadol herabsetzen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Sicherheit von Ondansetron bei einer Anwendung während der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor. Ondansetron zeigte im Tierversuch keine Hinweise einer negativen Beeinflussung des Embryo- und Fetuswachstums, des Verlaufs einer Schwangerschaft oder der peri- und postnatalen Entwicklung. Da die Ergebnisse von Tierstudien allerdings nicht direkt auf Menschen übertragbar sind, wird die Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron in die Muttermilch von säugenden Tieren übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron einnehmen ihre Säuglinge nicht stillen.

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

Ondansetron zeigte in psychomotorischen Untersuchungen keine leistungsbeeinträchtigende oder sedierende Wirkung. Von den pharmakologischen Eigenschaften des Wirkstoffs Ondansetron kann eine nachteilige Wirkung auf diese Fähigkeiten nicht abgeleitet werden.

4.8 Nebenwirkungen

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

definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

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

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen war dem von Erwachsenen vergleichbar.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp (manchmal schwerwiegend) einschließlich Anaphylaxie.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen.
Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen (einschließlich Extrapyramidalreaktionen wie dystonische Reaktionen, akute, krisenhafte Störungen der Okulomotorik mit Blickabweichung [Crisis oculogyris] und Dyskinesien)¹.
Selten: Benommenheit bei schneller i.v.-Verabreichung.

Augenerkrankungen

Selten: vorübergehende Sehstörungen (z.B. Schleiersehen) überwiegend bei i.v.-Verabreichung.
Sehr selten: vorübergehende Blindheit überwiegend bei i.v.-Verabreichung².

Herzkrankungen

Gelegentlich: Arrhythmie, Brustschmerzen mit oder ohne ST-Streckensenkung im EKG, Bradykardie.
Selten: QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de Pointes).

Gefäßkrankungen

Häufig: Wärmegefühl, Flush.
Gelegentlich: Hypotonie (Blutdruckabfall).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation.

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: asymptomatische Erhöhung von Leberwerten³.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: lokale Irritationen an der Einstichstelle bei i.v.-Verabreichung.

¹ Blieben ohne nachweisliche dauerhafte klinische Folgen.

² In der Mehrzahl der berichteten Fälle bildete sich die Blindheit innerhalb von 20 Minuten zurück. Die meisten Patienten wurden mit Chemotherapeutika behandelt, einschließlich Cisplatin. Die Ursache von einigen der berichteten Fälle von vorübergehender Blindheit war kortikalen Ursprungs.

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

Kinder und Jugendliche

Das Nebenwirkungsprofil bei Kindern und Jugendlichen war dem von 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 dem

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

4.9 Überdosierung

Symptome und Zeichen
Gegenwärtig ist noch sehr wenig über die Auswirkungen einer Überdosierung mit Ondansetron bekannt. In der Mehrheit der Fälle waren die Symptome ähnlich denen, die bei normaler Dosierung berichtet wurden. Nach Überdosierung wurde über folgende Auswirkungen berichtet: Sehstörungen, schwere Verstopfung, niedriger Blutdruck und eine vasovagale Episode mit vorübergehendem AV-Block II. Grades. Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall. Im Falle einer Überdosierung wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

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, daher sollten bei Verdacht auf Überdosierung erforderlichenfalls eine angemessene symptomatische Therapie und unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Serotonin (5-HT₃)-Antagonisten
ATC-Code: A04AA01

Pharmakodynamische Effekte

Ondansetron bewirkt keine Veränderung der Prolaktinkonzentrationen im Plasma.

Ondansetron ist ein hochselektiver, kompetitiver 5-HT₃-Rezeptor-Antagonist. Der exakte pharmakologische Wirkungsmechanismus bei der Kontrolle von post-operativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen ist beim Menschen noch nicht aufgeklärt, er könnte aber genauso ablaufen wie bei der Therapie von durch Zytostatika hervorgerufener Übelkeit und Erbrechen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, dass sowohl zytotoxische Chemo- als auch Strahlentherapie eine Freisetzung von 5-Hydroxytryptamin (5-HT, Serotonin) im Dünndarm bewirken. 5-HT stimuliert 5-HT₃-Rezeptoren an Neuronen in der Peripherie (viszeraler afferenter Vagus) und im Zentralnervensystem (Area postrema), wodurch ein Brechreiz hervorgerufen wird. Ondansetron antagonisiert direkt an 5-HT₃-Rezeptoren die Wirkung von 5-HT und hemmt so den biochemisch/pharmakologischen Vorgang des Erbrechens.

In einer pharmakopsychologischen Probanden-Studie zeigte Ondansetron keine sedierende Wirkung.

Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Moxifloxacin) kontrollierten, Crossover-Studie mit 58 gesunden erwachsenen Männern und Frauen untersucht. Es wurden Dosen von 8 mg und 32 mg Ondansetron über 15 min intravenös infundiert. Bei der höchsten getesteten Dosis von 32 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90%-KI) des QTcF-Intervalls (Fridericia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 19,6 msec (21,5 msec). Bei der niedrigeren getesteten Dosis von 8 mg betrug die maximale mittlere Änderung (Obergrenze des 90%-KI) des QTcF-Intervalls (Fridericia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Basiskorrektur 5,8 msec (7,8 msec). In dieser Studie wurden keine QTcF-Intervalle von über 480 msec und keine Verlängerung des QTcF-Intervalls von über 60 msec gemessen. Bei den mittels Elektrokardiogramm gemessenen PR- bzw. QRS-Intervallen traten keine signifikanten Änderungen auf.

Klinische Studien

Kinder und Jugendliche

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen

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 Placebo-Gabe nach 8 bis 12 Stunden. Die komplette Kontrolle über das Erbrechen betrug am Therapietag mit den heftigsten Symptomen 49% (5 mg/m² i.v. + 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41% (0,45 mg/kg i.v. + Placebo p.o.). Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen drei 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.

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

- 73% der Patienten, die eine intravenöse Gabe von 5 mg/m² Ondansetron mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral erhielten und bei
- 71% der Patienten, die 8 mg Ondansetron Lösung mit 2 bis 4 mg Dexamethason oral an den Therapietagen erhielten.

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.

Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Studie mit 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten untersucht (postkonzeptionell: Alter ≥ 44 Wochen, Gewicht ≥ 3 kg). Für die eingeschlossenen Patienten mit einem ASA-Status ≤ III waren elektive chirurgische Eingriffe unter Allgemeinanästhesie vorgesehen. Nach Einleitung der Narkose wurde eine Einzeldosis von 0,1 mg/kg Ondansetron innerhalb von 5 Minuten verabreicht. Der Anteil der Patienten, die während der 24-stündigen Beobachtungsphase mindestens eine emetogene Episode erlitten (ITT), war in der Placebogruppe größer als für die Patienten, die Ondansetron erhielten (28% vs. 11%, p < 0,0001).

Es wurden vier randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien mit 1469 männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren durchgeführt, die einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden. Die Patienten wurden entweder zur Behandlung mit einer Einzeldosis Ondansetron i.v. (0,1 mg/kg für Kinder mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger, 4 mg für Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg; Patientenzahl = 735) oder zur Behandlung mit Placebo (Patientenzahl = 734) randomisiert. Die Studienmedikation wurde über mindestens 30 Sekunden, kurz vor oder nach Einleitung der Anästhesie, verabreicht. Die Wirksamkeit von Ondanse-

Tabelle 3:

Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei pädiatrischen Patienten – Ansprechen auf die Behandlung über 24 Stunden

| Studie | Endpunkt | Ondansetron % | Placebo % | p-Wert |
|--------|----------------|---------------|-----------|---------|
| S3A380 | CR | 68 | 39 | ≤ 0,001 |
| S3GT09 | CR | 61 | 35 | ≤ 0,001 |
| S3A381 | CR | 53 | 17 | ≤ 0,001 |
| S3GT11 | keine Übelkeit | 64 | 51 | 0,004 |
| S3GT11 | kein Erbrechen | 60 | 47 | 0,004 |

CR = keine emetogenen Episoden, Notversorgung oder Studienabbruch

tron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen war im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Durchschnittswerte pharmakokinetischer Parameter

| | 8 mg oral | 8 mg i.v. |
|---|-----------|--|
| Zeitpunkt d. maximalen Plasmakonzentration (t _{max}): | 1,6 h | 0,12 h |
| Eliminationshalbwertszeit (t _{1/2}): | ca. 3 h | ca. 3 h (bei älteren Patienten bis zu 5 h) |

Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei gesunden Freiwilligen beträgt nach Verabreichung einer einzelnen 8 mg Tablette ungefähr 55 bis 60%. Zwischen Plasmaspiegeln und antiemetischer Wirkung besteht keine direkte Korrelation. Die Plasmaproteinbindung (*in vitro*) beträgt 70 bis 76%. Ondansetron wird in hohem Ausmaß metabolisiert; die Metabolite werden im Urin und in den Faeces ausgeschieden.

Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom P450-Isoenzyme – CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2 – metabolisiert. Ein Mangel an dem Enzym CYP2D6 (Debrisoquinpolymorphismus) beeinflusst nicht das pharmakokinetische Verhalten von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron sind bei wiederholter Gabe unverändert.

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

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten (n=19), die sich einer Operation unterzogen, war die Körpergewichts-normierte Clearance um ca. 30% verlangsamt gegenüber der Clearance bei den Patienten zwischen 5 und 24 Monaten (n=22), jedoch vergleichbar derjenigen bei Patienten im Alter von 3 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 elektiven chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie unterzogen, waren die absoluten Werte sowohl für die Clearance als auch für das Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu den Werten erwachsener Patienten verringert. Beide Parameter stiegen linear in Abhängigkeit vom Körpergewicht an und näherten sich im Alter von 12 Jahren denjenigen von jungen Erwachsenen. Nach Bereinigung von Clearance und Verteilungsvolumen um das Körpergewicht waren die Werte für diese Parameter zwischen den verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Die Anwendung einer körpereigenschaftsbezogenen Dosierung berücksichtigt altersabhängige Veränderungen und bewirkt eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten.

Die pharmakokinetische Analyse wurde bei einer Population von 428 Patienten (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Verabreichung bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen, mit Ausnahme von Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Volumen war altersabhängig und war bei Erwachsenen niedriger als bei Kleinkindern und Kindern. Die Clearance war abhängig vom Gewicht, jedoch nicht vom Alter, mit der Ausnahme von 1 bis 4-monatigen Kindern. Es ist schwierig daraus zu folgern, ob eine zusätzliche Reduktion der Clearance in Abhängigkeit vom Alter der 1 bis 4-monatigen Kinder stattgefunden hat oder ob die Ursache einfach in der angeborenen Variabilität aufgrund der geringen Patientenzahl, die in dieser Altersgruppe untersucht wurde, zu sehen ist. Da Patienten unter 6 Monaten bei postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nur eine Einzeldosis Ondansetron erhalten, wird eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

Eine Studie an klonierten humanen kardialen Ionenkanälen hat gezeigt, dass Ondansetron das Potenzial besitzt die kardiale Repolarisierung über eine Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], vorverkleisterte Stärke (Mais).

Film: Hyprollose, Hypromellose, Propylenglycol, Sorbitanoleat, Sorbinsäure (Ph.Eur.), Vanillin, Chinolingelb (E 104), Titan-dioxid (E 171).

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

(PVC/Aluminium)-Blisterpackungen. Originalpackung mit 6, 10 und 30 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

Mitvertrieb
ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

58381.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
01.06.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
14.01.2013

10. Stand der Information

Januar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin