

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ondansetron Bluefish 4 mg Schmelztabletten

Ondansetron Bluefish 8 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ondansetron Bluefish 4 mg

Eine Schmelztablette enthält 4 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Aspartam (E 951) 0,88 mg pro Tablette

Sorbitol (E 420) bis zu 8,442 mg pro Tablette

Glucose 0,3168 mg pro Tablette

Maltodextrin 0,0898 mg pro Tablette

Schwefeldioxid (E 220) 0,000006 mg pro Tablette.

Ondansetron Bluefish 8 mg

Eine Schmelztablette enthält 8 mg Ondansetron.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Aspartam (E951) 1,76 mg pro Tablette

Sorbitol (E420) bis zu 16,884 mg pro Tablette

Glucose 0,6336 mg pro Tablette

Maltodextrin 0,179 mg pro Tablette

Schwefeldioxid (E220) 0,000012 mg pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Schmelztablette

Ondansetron Bluefish 4 mg und 8 mg

Weißer, 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 Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche:

Behandlung von Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie bei Kindern ≥ 6 Monaten.
Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen bei Kindern ≥ 1 Monat.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Für die unterschiedlichen Dosisregimes sind angemessene Stärken und Arzneiformen erhältlich.

Chemotherapie- und Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen

Erwachsene:

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 sollte wie nachfolgend beschrieben gewählt werden.

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, sollte Ondansetron initial unmittelbar vor der Behandlung intravenös verabreicht werden, 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 sollte die orale Behandlung mit Ondansetron bis zu 5 Tage lang nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

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

Hoch emetogene Chemotherapie:

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

Zum Schutz gegen eine verzögerte oder lang andauernde Emesis nach den ersten 24 Stunden sollte die orale Behandlung mit Ondansetron bis zu 5 Tage lang nach einem Behandlungszyklus fortgesetzt werden.

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

Kinder (ab 2 Jahren) und Jugendliche (unter 18 Jahren):

Die Erfahrungen mit pädiatrischen Patienten sind begrenzt. Bei Kindern über 2 Jahren kann eine Einzeldosis von 5 mg/m² i.v. über 15 Minuten unmittelbar vor der Chemotherapie gegeben werden, gefolgt von einer oralen Gabe von 4 mg 12 Stunden später. Die anschließende orale Gabe mit einer Dosis entsprechend der Körperoberfläche sollte bis zu 5 Tagen nach der Chemotherapie fortgesetzt werden. Kinder mit einer Körperoberfläche zwischen 0,6 und 1,2 m² sollten zweimal täglich 4 mg und Kinder mit einer Körperoberfläche über 1,2 m² zweimal täglich 8 mg erhalten.

Kinder und Jugendliche:

Übelkeit und Erbrechen infolge einer Chemotherapie bei Kindern ≥ 6 Monaten und Jugendlichen:
Die Dosierung bei Übelkeit und Erbrechen 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 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 – Kinder ≥ 6 Monaten und Jugendliche

BSA	Tag 1 ^(a,b)	Tag 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² i.v. plus 2 mg Sirup nach 12 Std.	2 mg Sirup alle 12 Std.
≥ 0,6 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.

^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 – Kinder ≥ 6 Monate und Jugendliche

Gewicht	Tag 1 ^(a,b)	Tag 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Bis zu 3 Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Std.	2 mg Sirup alle 12 Std.
> 10 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 Übelkeit und Erbrechen

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. Alternativ 8 mg 1 Stunde vor der Narkose, gefolgt von zwei weiteren Dosen von 8 mg im Abstand von jeweils 8 Stunden.

Behandlung

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

Kinder (ab 2 Jahren) und Jugendliche (unter 18 Jahren):

Für die Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wird eine langsame intravenöse Injektion empfohlen.

Kinder und Jugendliche:

Postoperative Übelkeit und Erbrechen bei Kindern ≥ 1 Monat 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.

Zur Anwendung von Ondansetron zur Behandlung von postoperativem Erbrechen bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine Daten vor.

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 sollte 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.

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.

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

Sehr selten und hauptsächlich bei intravenöser Gabe von Ondansetron wurden vorübergehende EKG-Veränderungen einschließlich einer Verlängerung des QT-Intervalls registriert. Vorsicht ist deshalb geboten bei Patienten mit Herzrhythmus- oder Reizleitungsstörungen, 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.

Kinder und Jugendliche:

Nebenwirkungen an den Atemwegen sollten symptomatisch behandelt werden, wobei der Arzt diese als mögliche Frühsymptome von Überempfindlichkeitsreaktionen besonders beachten sollte. Kinder und Jugendliche, die Ondansetron zusammen mit hepatotoxischen Chemotherapeutika erhalten, sollten 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 Schmelztabletten enthalten Aspartam (E 951)

Aspartam wird bei oraler Einnahme im Magen-Darm-Trakt hydrolysiert. Eines der Hauptprodukte der Hydrolyse ist Phenylalanin. Dies kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein. Zur Beurteilung der Anwendung von Aspartam bei Säuglingen unter 12 Wochen, liegen weder präklinische noch klinische Daten vor.

Ondansetron Bluefish Schmelztabletten enthalten Glucose und Maltodextrin

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Kann schädlich für die Zähne sein.

Ondansetron Bluefish Schmelztabletten enthalten Sorbitol (E 420)

Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose) -haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Ondansetron Bluefish Schmelztabletten enthalten Schwefeldioxid (E 220)

Dieses kann in seltenen Fällen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen und Bronchospasmen hervorrufen.

Ondansetron Bluefish Schmelztabletten enthalten 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, 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 Verstoffwechslung 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 Gesamtclearance 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 auf das 4-Fache erhöht, und die Blutkonzentrationen von Ondansetron waren signifikant erniedrigt. Eine Dosisanpassung von Ondansetron ist in den meisten Fällen erforderlich.

Tramadol

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

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

4.6 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 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 ($< 1/10.000$ einschließlich gemeldeter Einzelfälle). 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 folgenden Häufigkeitsangaben sind Schätzwerte bei den empfohlenen Standarddosen von Ondansetron für das jeweilige Anwendungsgebiet und die angewendete Darreichungsform.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, die manchmal schwer sind und bis zur Anaphylaxie reichen können.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Krampfanfälle, Bewegungsstörungen einschließlich extrapyramidaler Reaktionen wie dystone Reaktionen, okulogyre Krise und Dyskinesien wurden beobachtet, ohne dass bleibende klinische Folgeerscheinungen sicher nachweisbar waren.

Selten: Schwindel während der i.v. Verabreichung, der in den meisten Fällen durch Verlängerung der Infusionsdauer verhütet oder behoben werden kann

Augenerkrankungen

Selten: Vorübergehende Sehstörungen (z. B. Verschwommensehen) während der i.v. Verabreichung.

Sehr selten: 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

Gelegentlich: Arrhythmien, Brustschmerzen mit oder ohne ST-Strecken-Senkung, Bradykardie

Sehr selten wurden vorübergehende EKG-Veränderungen einschließlich einer Verlängerung des QT-Intervalls angegeben.

Nicht bekannt: myokardiale Ischämie (siehe Abschnitt 4.4)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Wärmegefühl oder Flushing

Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Obstipation

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Asymptomatischer Anstieg der Leberfunktionswerte.

Diese Nebenwirkungen wurden häufig bei Patienten beobachtet, die eine Cisplatin-haltige Chemotherapie erhielten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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, sollte bei Verdacht auf eine Überdosis in allen Fällen eine entsprechende symptomatische und supportive Behandlung erfolgen.

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: Serotonin-5HT₃-Antagonisten - Ondansetron,
ATC-Code: A04AA01

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.
Die Rolle von Ondansetron bei Opiat-induzierter Emesis ist noch nicht aufgeklärt.

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, placebokontrollierten 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 ≤ 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).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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%. 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 %) und 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.

Studien an gesunden älteren Probanden zeigten geringe, klinisch nicht bedeutsame, altersabhängige Zunahmen der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) und der Halbwertszeit (5 h) von Ondansetron. Resorption und Verteilung von Ondansetron wiesen Geschlechtsunterschiede auf: Bei Frauen waren

die Resorptionsrate und der Resorptionsgrad nach einer oralen Dosis höher und die systemische Clearance und das Verteilungsvolumen (gewichtsjadjustiert) geringer.

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 Medikamente 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 gewichtslinär 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.

Bei 74 pädiatrischen Krebspatienten im Alter von 6 bis 48 Monaten und 41 chirurgischen Patienten im Alter von 1 bis 24 Monaten wurde nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron eine populationspharmakokinetische Analyse durchgeführt. Basierend auf den populationspharmakokinetischen Parametern für Patienten im Alter von 1 Monat bis 48 Monaten würde die Verabreichung einer auf den Werten für Erwachsene basierenden Dosis (0,15 mg/kg i.v. alle 4 Stunden für 3 Dosen) zu einer vergleichbaren systemischen Exposition (AUC) wie bei den pädiatrischen chirurgischen Patienten (5 bis 24 Monate) oder den pädiatrischen Krebspatienten (3 bis 12 Jahre) bei ähnlichen Dosen führen, wie in Tabelle 3 gezeigt ist. Diese Exposition (AUC) entspricht dem bei pädiatrischen Krebspatienten bereits beschriebenen Verhältnis von Exposition zu Wirksamkeit, das eine Ansprechrate von 50% bis 90% mit AUC-Werten von 170 bis 250 ng x h/ml zeigte.

Tabelle 3. Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren

Studie	Patientenpopulation (intravenöse Dosis)	Alter	N	AUC (ng x h/ml)	CL (l/h/kg)	V _{d_{ss}} (l/kg)	T _{1/2} (h)
				Geometrischer Mittelwert			Mittelwert
S3A40319 ¹	Chirurgie (0,1 oder 0,2 mg/kg)	1 Monat bis 4 Monate	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ²	Chirurgie (0,1 oder 0,2 mg/kg)	5 bis 24 Monate	22	236	0,581	2,3	2,9

S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Krebs/Chirurgie (0,15 mg/kg alle 4 Std. / 0,1 oder 0,2 mg/kg)	1 Monat bis 48 Monate	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Chirurgie (2 mg oder 4 mg)	3 bis 12 Jahre	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A.150	Krebs (0,15 mg/kg alle 4 Std.)	4 bis 18 Jahre	21	247	0,599	1,9	2,8

¹ Einmalige intravenöse Dosis von Ondansetron: 0,1 oder 0,2 mg/kg

² Patienten der populationspharmakokinetischen Analyse: 64% Krebspatienten und 36% chirurgische Patienten.

³ Populationsschätzwerte gezeigt; AUC basierend auf einer Dosis von 0,15 mg/kg.

⁴ Einmalige intravenöse Dosis von Ondansetron: 2 mg (3 bis 7 Jahre) oder 4 mg (8 bis 12 Jahre)

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-clearance >15 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 beträgt fast 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 Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Studien 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 zeigte, dass Ondansetron die kardiale Repolarisation über eine Blockade der HERG-Kaliumkanäle beeinflussen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam E 951
Crospovidon Typ B
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Mikrokristalline Cellulose
Pharmaburst™ C1 (Mannitol (Ph.Eur.) E 421, Sorbitol (Ph.Eur.) E 420, Crospovidon (Typ A) und hochdisperses Siliciumdioxid)
Erdbeergeschmack (Glucose, Maltodextrin, Gummi arabicum E 414 und Schwefeldioxid E 220)
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ondansetron Bluefish Schmelztabletten sind in OPA/Alu/PVC-Alu-Unitdose-Folienstreifen zu 6 x 1, 10 x 1 und 30 x 1 Tabletten abgepackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bluefish Pharmaceuticals AB
P.O. Box 49013
10028 Stockholm
Schweden

Mitvertrieb:
Bluefish Pharma GmbH
Im Leuschnerpark 4
64347 Griesheim
Gratis-Info-Telefon: 0800 6648412

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ondansetron Bluefish 4 mg Schmelztabletten: 71869.00.00

Ondansetron Bluefish 8 mg Schmelztabletten: 71870.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08. September 2010/07. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig