

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ZOFRAN-Zäpfchen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Zäpfchen enthält 16 mg Ondansetron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Weißer, glatte, homogene, torpedoförmige Zäpfchen.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1. Anwendungsgebiete

Ondansetron ist indiziert zur Bekämpfung von durch zytotoxische Chemotherapie oder Strahlentherapie induzierter Nausea und Emesis.

#### 4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Das emetogene Potenzial einer Krebsbehandlung variiert entsprechend der Dosierung und Kombination von Chemo- und Strahlentherapie.

Zofran steht auch für die parenterale und orale Anwendung zur Verfügung und ermöglicht so eine individuelle Anpassung der Dosierung. Für eine parenterale oder orale Anwendung sind die entsprechenden Fachinformationen der anderen Stärken und Darreichungsformen von Zofran zu berücksichtigen. Die Auswahl des Dosierungsschemas soll anhand der Schwere des Erbrechens bestimmt werden.

#### **Erwachsene**

Die empfohlene rektale Dosis ist ein Zofran-Zäpfchen (16 mg) 1-2 Stunden vor der emetogenen Behandlung.

Um vor einer verzögerten oder verlängerten Emesis nach den ersten 24 Stunden zu schützen, soll eine orale oder rektale Ondansetronbehandlung bis zu 5 Tage nach Therapie weitergeführt werden. Die empfohlene Dosis ist 16 mg rektal einmal täglich.

#### **Kinder und Jugendliche**

Bei Kindern und Jugendlichen wird die Anwendung von Zofran-Zäpfchen nicht empfohlen. Für die Anwendung bei Kindern eignen sich andere Darreichungsformen. Die übliche Verabreichungsmethode ist i.v. gefolgt von einer oralen Therapie.

#### **Ältere Patienten $\geq$ 65 Jahre**

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.

#### **Leberfunktionsstörung**

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

### **Nierenfunktionsstörung**

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

### **Patienten mit langsamem Spartein/Debrisoquin Metabolismus**

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

### **Art der Anwendung**

Zur rektalen Anwendung.

Die Zäpfchen sind tief in das Rektum einzuführen. Es wird empfohlen, die Zäpfchen nach dem Stuhlgang anzuwenden.

Nicht für den oralen Gebrauch.

### **4.3. Gegenanzeigen**

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

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

### **4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Bei Patienten, die bereits Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere selektive 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten zeigten, wurde über Kreuzallergien mit Ondansetron berichtet.

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

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

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

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

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

Da Ondansetron die Dickdarmpassage verzögern kann, ist bei Patienten mit Symptomen einer subakuten intestinalen Obstruktion eine besonders sorgfältige Therapieüberwachung angebracht.

Für die Prävention und Therapie von postoperativer Nausea und Emesis eignen sich orale und parenterale Darreichungsformen von Ondansetron.

#### **4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

##### **Apomorphin**

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

##### **Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin**

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

##### **Serotonerge Arzneimittel (z.B. SSRIs und SNRIs)**

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

##### **Tramadol**

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

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

#### **4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Die Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es liegen nur begrenzt Sicherheitsdaten für die Anwendung von Ondansetron in der Schwangerschaft vor. Die Erkenntnisse aus verfügbaren pharmako-epidemiologischen Studien sind inkonsistent. Berichte aus der Vermarktungsphase beschreiben Fälle von angeborenen Fehlbildungen unter Anwendung von Zofran während der Schwangerschaft; allerdings sind die Berichte nicht ausreichend, um einen kausalen Zusammenhang herzustellen.

Frauen in gebärfähigem Alter sollen Ihren Schwangerschaftsstatus mit einem Schwangerschaftstest vor Beginn einer Behandlung mit Zofran abklären und müssen darauf hingewiesen werden, dass Zofran möglicherweise schädlich für den sich entwickelnden Fötus ist. Es wird empfohlen, eine effektive Verhütungsmethode (Methoden mit einer Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von < 1%) während der Behandlung mit Zofran, sowie zwei Tage nach Behandlungsende anzuwenden.

#### **Stillzeit**

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

#### **Fertilität**

Zofran hat keinen Einfluss auf die Fertilität.

### **4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

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

### **4.8. Nebenwirkungen**

Die unerwünschten Reaktionen sind in der nachfolgenden Liste nach Systemorganklassen (gemäß MedDRA-Datenbank) und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) gegliedert aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ) sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Sehr häufige, häufige und gelegentliche Nebenwirkungen wurden 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.

Die nachfolgenden Häufigkeiten wurden unter Standarddosierung mit Ondansetron ermittelt.

#### Erkrankungen des Immunsystems

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

#### Erkrankungen des Nervensystems

*Sehr häufig:* Kopfschmerzen

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

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

#### Augenerkrankungen

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

*Sehr selten:* vorübergehende Blindheit vorwiegend bei i.v. Verabreichung In der Mehrheit der Fälle kam es innerhalb von 20 Minuten zur vollständigen Erholung. Die meisten betroffenen Patienten waren mit chemotherapeutischen Substanzen, die Cisplatin enthielten, behandelt worden. Einige der Fälle von vorübergehender Erblindung waren kortikal verursacht.

#### Herzerkrankungen

*Gelegentlich:* Brustschmerz mit oder ohne ST-Streckensenkung im EKG, Bradykardie und Arrhythmie  
*Selten:* Verlängerung des QT-Intervalls (einschließlich Torsade de Pointes)

#### Gefäßerkrankungen

*Häufig:* Wärmegefühl oder Hitzewallungen  
*Gelegentlich:* Blutdruckabfall

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

*Häufig:* Obstipation durch Verzögerung der Darmpassage, Brennen im Anal- und/oder Rektalbereich nach Anwendung der Zäpfchen  
*Nicht bekannt:* Mundtrockenheit

#### Leber- und Gallenerkrankungen

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

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

*Häufig:* Flush  
*Sehr selten:* toxischer Hautausschlag, einschließlich toxische epidermale Nekrolyse

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

#### **4.9. Überdosierung**

##### **Symptome und Anzeichen:**

Bisher gibt es wenig Erfahrung mit Überdosierungen, doch sind im Falle einer versehentlichen Überdosierung folgende Vergiftungserscheinungen zu erwarten: Sehstörungen, schwere Verstopfung, Hypotonie und eine vasovagale Episode mit einem vorübergehenden AV-Block zweiten Grades. In allen Fällen sind die Ereignisse wieder vollständig abgeklungen. Ondansetron verlängert das QT Intervall dosisabhängig. Eine EKG Überwachung ist empfohlen bei Fällen von Überdosierung.

##### Kinder und Jugendliche

Es wurden Fälle gemeldet, in denen Säuglinge und Kinder im Alter von 12 Monaten bis 2 Jahren versehentlich Überdosen von Ondansetron geschluckt haben und bei denen die aufgetretenen

Symptome zu einem Serotonin-Syndrom passen (die geschätzte aufgenommene Menge überschritt 4°mg/kg).

### **Therapie:**

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

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

Der Einsatz von Ipecacuanha zur Behandlung der Überdosierung wird nicht empfohlen, da die Patienten auf Grund des antiemetischen Effekts von Zofran auf diese Behandlung wahrscheinlich nicht ansprechen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-(5-HT<sub>3</sub>)-Rezeptorantagonisten, ATC-Code: A04AA01

#### Wirkmechanismus

Ondansetron ist ein potenter, hoch selektiver 5HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist. Der genaue Wirkungsmechanismus bei der Kontrolle von Nausea und Emesis ist nicht bekannt.

Zytotoxisch wirkende Chemotherapeutika und Strahlenbehandlung können eine Freisetzung von 5HT (Serotonin) im Dünndarm bewirken, wobei durch Aktivierung der afferenten Vagusfasern über 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren der Brechreflex ausgelöst wird. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes.

Die Aktivierung der afferenten Vagusfasern kann auch eine Freisetzung von 5HT (Serotonin) in der Area postrema bewirken, was die Emesis über zentrale Mechanismen noch weiter fördert.

Daher ist die Wirkung von Ondansetron wahrscheinlich auf den kompetitiven Antagonismus an 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren im peripheren und zentralen Nervensystem zurückzuführen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Ondansetron hat keinen Einfluss auf die Plasma-Prolaktinkonzentration.

#### QT-Verlängerung

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

### **5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben nach wiederholter Gabe unverändert.

#### Resorption

Nach rektaler Verabreichung beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Ondansetron etwa 60%.

Therapeutisch wirkende Blutspiegel werden nach ca. 15 bis 60 Minuten erreicht.

Plasmakonzentrationen steigen im Wesentlichen linear an, bis Plasmaspitzenkonzentrationen von 20-30 ng Ondansetron pro ml erreicht werden, typischerweise nach etwa 6 Stunden. Die

Plasmakonzentrationen fallen dann ab, jedoch langsamer als nach oraler Verabreichung aufgrund der fortgesetzten Absorption von Ondansetron.

#### Verteilung

Ondansetron wird zu 70-76% an Plasmaproteine gebunden.

#### Biotransformation und Elimination

Ondansetron wird durch multiple hepatische Metabolisierung aus dem systemischen Kreislauf entfernt. Weniger als 5% der resorbierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Das Fehlen des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron.

Die Elimination von Ondansetron ist aufgrund der verlängerten Resorption nach rektaler Verabreichung im Vergleich zu oraler, i.m.- oder i.v.-Verabreichung deutlich verzögert. Deshalb ist mit Zofran-Zäpfchen eine einmal tägliche Dosierung möglich.

Die primär von der Ondansetron Resorption bestimmte Eliminationshalbwertszeit beträgt etwa 6 Stunden.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ondansetron ist geschlechtsunabhängig. Dennoch zeigen Frauen eine leichte, klinisch nicht relevante, Erhöhung der Eliminationshalbwertszeit gegenüber Männern.

#### Ältere Personen

Frühe Phase-I-Studien an gesunden älteren Freiwilligen zeigten einen leichten altersbedingten Abfall der Clearance und eine Steigerung der Halbwertszeit von Ondansetron. Jedoch die hohe Variabilität unter den Patienten führte zu einer beachtlichen Überschneidung der pharmakokinetischen Parameter von jungen (< 65 Jahre) und älteren Patienten (≥ 65 Jahre). Es wurden keine Unterschiede in der Sicherheit und Wirksamkeit zwischen jungen und älteren Krebspatienten gefunden, die in die klinischen Studien zur Untersuchung von Chemotherapie induziertem Erbrechen und Übelkeit eingeschlossen waren, um unterschiedliche Dosisempfehlungen für ältere Patienten zu stützen. Aufgrund von neuen Daten von Ondansetron-Plasmakonzentrationen und Exposition-Wirkungs-Modellierung wird bei Patienten ≥ 75 Jahre ein größerer Einfluss auf QTcF verglichen mit jüngeren Erwachsenen vorhergesagt.

Spezifische Studien an älteren Patienten oder Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind auf i.v. oder orale Verabreichung beschränkt. Es wird jedoch angenommen, dass die Halbwertszeit von Ondansetron bei älteren Patienten und gesunden Freiwilligen ähnlich ist, da die Eliminationsrate von Ondansetron nach Verabreichung der Zäpfchen nicht von der systemischen Clearance bestimmt wird.

#### **Patienten mit Nierenfunktionsstörung**

Bei Patienten mit mäßigen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance 15 bis 60 ml/ min.) sind sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe von Ondansetron reduziert; dies führt zu einer leichten, aber klinisch nicht signifikanten Erhöhung der Eliminations-Halbwertszeit (auf 5,4 Stunden). Eine Studie bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen, die regelmäßige Hämodialysen benötigten, zeigte, dass die Pharmakokinetik von Ondansetron nach intravenöser Gabe praktisch unverändert bleibt (die Untersuchung erfolgte zwischen den Dialysen).

Spezifische Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung sind auf i.v. oder orale Verabreichung beschränkt. Es wird jedoch angenommen, dass die Halbwertszeit von Ondansetron bei älteren Patienten und gesunden Freiwilligen ähnlich ist, da die Eliminationsrate von Ondansetron nach Verabreichung der Zäpfchen nicht von der systemischen Clearance bestimmt wird.

#### **Patienten mit Leberfunktionsstörungen**

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron nach rektaler Anwendung wurden in Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht.

Nach oraler Anwendung ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen die systemische Clearance von Ondansetron deutlich reduziert, die Eliminationshalbwertszeit (15 bis 32 Stunden)

verlängert, und die orale Bioverfügbarkeit nähert sich infolge der verringerten prä-systemischen Verstoffwechslung 100 %.

### **5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

#### **Reproduktionstoxikologische Studien**

Aus reproduktionstoxikologischen Studien mit Ratten und Kaninchen ergaben sich keine Hinweise auf eine schädigende Wirkung für den Fötus, wenn Ondansetron während der Organogenese in der etwa 6-fach, bzw. 24-fach erhöhten, für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag, bezogen auf die Körperoberfläche, verabreicht wurde.

In Studien mit Ratten und Kaninchen zur embryo-fetalen Entwicklung erhielten schwangere Tiere orale Dosen bis zu 15 mg/kg/Tag bzw. 30 mg/kg/Tag während der Organogenese. Mit Ausnahme einer leichten Abnahme des mütterlichen Körpergewichts bei Kaninchen, gab es keine signifikanten Effekte von Ondansetron auf die Muttertiere oder die Entwicklung der Nachkommen. Dosierungen von 15 mg/kg/Tag bzw. 30 mg/kg/Tag bei Kaninchen entsprachen der 6-fach, bzw. 24-fach erhöhten, für den Menschen empfohlenen oralen Maximaldosis von 24 mg/Tag, bezogen auf die Körperoberfläche.

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

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

Nach einer Studie mit geklonten, humanen, kardialen Ionenkanälen hat Ondansetron bei klinisch relevanten Konzentrationen das Potential, die kardiale Repolarisierung durch Blockade der hERG-Kaliumkanäle zu beeinflussen. Vorübergehende EKG-Änderungen wurden von klinischer Seite berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Dosisabhängige QT Verlängerungen wurde in einer umfassenden QT-Studie bei freiwilligen Versuchspersonen beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

Hartfett

### **6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3. Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**



Nicht über 30 °C lagern.

#### **6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

Zofran - Zäpfchen sind in Doppelfolienblisterpackung (PP/Alu/PE) zu Packungen mit 5 Zäpfchen abgepackt.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Pharma GmbH, Wien  
Vertrieb: Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

#### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr. 1-22412

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung 26. Februar 1998  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 24. September 2012

#### **10. STAND DER INFORMATION**

03/2019

#### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig