

# Tragende Gründe



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 19. Dezember 2013

### **Inhalt**

<b>1. Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2. Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Bürokratiekosten</b> .....	<b>3</b>
<b>4. Verfahrensablauf</b> .....	<b>3</b>
<b>5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>5</b>
<b>5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens:</b> .....	<b>7</b>
<b>5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen:</b> .....	<b>36</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
- (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V erfüllt.

Die Festbetragsgruppe „Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 wird wie folgt gefasst:

„Stufe:	2		
Wirkstoffgruppe:	Serotonin-5HT3-Antagonisten		
Festbetragsgruppe Nr.:	1		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße	
	Dolasetron	505,5	
	Dolasetron mesilat		
	Dolasetron mesilat-(x)-Wasser		
	Granisetron	9,3	
	Gransisetron hydrochlorid		
	Ondansetron	91,5	
	Ondansetron hydrochlorid		
	Ondansetron hydrochlorid-(x)-Wasser		
	Tropisetron	25	
	Tropisetron hydrochlorid		
Gruppenbeschreibung:	orale, abgeteilte Darreichungsformen		
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Tabletten, Schmelzfilm, Schmelztabletten“		

Mit vorliegender aktualisierter Fassung der Festbetragsgruppe wird daher die Darreichungsform „Schmelzfilm“ eingruppiert.

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe Dolasetron, Granisetron, Ondansetron und Tropisetron nach wie vor als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Serotonin-5HT<sub>3</sub>-Antagonisten (ATC-Code A04AA).

Die Wirkstoffe Dolasetron, Granisetron, Ondansetron und Tropisetron blockieren 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren in der Peripherie und zentral und wirken hierdurch antiemetisch. Den Wirkstoffen ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender gleicher Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 3 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren ist eine zustimmende Stellungnahme eingegangen, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt. Demzufolge war eine mündliche Anhörung nach § 91 Abs. 9 Satz 1 SGB V i. V. m. 1. Kapitel § 12 Abs. 1 VerfO nicht durchzuführen. Insofern stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 9. Juli 2013 beraten und konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 9. Juli 2013 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 5. November 2013 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	09.07.2013	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	05.11.2013	Konsentierung der Beschlussvorlage zur Änderung der Anlage IX
Plenum	19.12.2013	Beschlussfassung

Berlin, den 19. Dezember 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet.

Folgende Organisationen wurden angeschrieben:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Uhierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

Darüber hinaus wurde die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgegeben (BANz AT 06.08.2013 B6).



## **Bundesministerium für Gesundheit**

### **Bekanntmachung des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 91 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**

**Vom 9. Juli 2013**

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat am 9. Juli 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie einzuleiten:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

– Festbetragsgruppenbildung

- Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2  
(Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelzfilm“)

Zur Umsetzung der gesetzlichen Regelungen liegen Entwürfe vor, für die das gesetzlich vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren nach § 35 Absatz 2 SGB V eingeleitet wird. Nach § 35 Absatz 2 SGB V ist unter anderem Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Die entsprechenden Entwürfe werden zu diesem Zweck dem Bundesverband der Arzneimittelhersteller e.V. (BAH), dem Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI), dem Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI), dem Pro Generika e.V. und dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) mit der Bitte um Abgabe sachverständiger Stellungnahmen der Arzneimittelhersteller mit Schreiben vom 2. August 2013 zugeleitet.

Hinweis:

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Absatz 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Absatz 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.

Stellungnahmen zu diesem Entwurf einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sind – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert – in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei bis zum

4. September 2013

zu richten an:

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

E-Mail: [festbetragsgruppen@g-ba.de](mailto:festbetragsgruppen@g-ba.de)

Pharmazeutische Unternehmen, die nicht Mitglieder der oben genannten Verbände sind, erhalten die Entwürfe sowie weitere Erläuterungen bei der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Der Beschluss und die Tragenden Gründe können auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) eingesehen werden.

Berlin, den 9. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## **5.1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens:**



Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die  
Stellungnahmeberechtigten  
nach § 35c Abs. 2 SGB V

**gemäß § 91 SGB V  
Unterausschuss  
"Arzneimittel"**

**Besuchsadresse:**  
Wegelystraße 8

10623 Berlin

**Ansprechpartner/in:**  
Birgit Hein  
Abteilung Arzneimittel

**Telefon:**

030 275838210

**Telefax:**

030 275838205

**E-Mail:**

festbetragsgruppen@g-ba.de

**Internet:**

www.g-ba.de

**Unser Zeichen:**

hn/nr (Tranche 2013-07)

**Datum:**

02. August 2013

## **Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2013-07**

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

### **Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX**

- Festbetragsgruppenbildung
  1. Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2  
(Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Schmelzfilm“)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand (01.06.2013) aktuellen Liste der „Standard Terms“ der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines) erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

**4. September 2013**

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem



standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

**Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 und Abs. 1a S. 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb fristgerecht das Original einer beglaubigten Kopie des erteilten Patents bei der Geschäftsstelle einzureichen. Anderenfalls muss davon ausgegangen werden, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels kein gültiges Wirkstoffpatent vorliegt, mit der Folge, dass die Möglichkeit, das Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, nicht besteht.**

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie – soweit nicht ausdrücklich im Original angefordert - bitte in elektronischer Form (z. B. per CD/DVD oder per E-Mail) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss Arzneimittel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin  
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen

i. A. Birgit Hein  
Referentin

**Anlagen**

# Beschluss



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 9. Juli 2013

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2013 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ BAnz AT TT.MM.JJJJ V [V-Nr], beschlossen:

I. In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Serotonin-5HT3-Antagonisten	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Dolasetron	505,5
	Dolasetron mesilat	
	Dolasetron mesilat-(x)-Wasser	
	Granisetron	9,3
	Granisetron hydrochlorid	
	Ondansetron	91,5
	Ondansetron hydrochlorid	
	Ondansetron hydrochlorid-(x)- Wasser	
	Tropisetron	25
	Tropisetron hydrochlorid	
Gruppenbeschreibung:	orale, abgeteilte Darreichungsformen	

Darreichungsformen: Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Tabletten,  
Schmelzfilm, Schmelztabletten“

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 9. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## **zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 9. Juli 2013

### Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	13
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	13
3. Verfahrensablauf .....	14
4. Anlage .....	17

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (4) denselben Wirkstoffen,
- (5) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
- (6) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juli 2013 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Serotonin-5HT3-Antagonisten, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2		
Wirkstoffgruppe:	Serotonin-5HT3-Antagonisten		
Festbetragsgruppe Nr.:	1		
Status:	verschreibungspflichtig		
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße	
	Dolasetron	505,5	
	Dolasetron mesilat		
	Dolasetron mesilat-(x)-Wasser		
	Granisetron	9,3	
	Gransisetron hydrochlorid		
	Ondansetron	91,5	
	Ondansetron hydrochlorid		
	Ondansetron hydrochlorid-(x)- Wasser		
	Tropisetron	25	
	Tropisetron hydrochlorid		
Gruppenbeschreibung:	orale, abgeteilte Darreichungsformen		
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln, Schmelzfilm, Schmelztabletten“	Kapseln, Tabletten,	

Mit vorliegender aktualisierter Fassung der Festbetragsgruppe wird daher die Darreichungsform „Schmelzfilm“ eingruppiert.

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Danach erweisen sich die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe Dolasetron, Granisetron, Ondansetron und Tropisetron nach wie vor als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Alle einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der Serotonin-5HT3-Antagonisten (ATC-Code A04AA).

Die Wirkstoffe Dolasetron, Granisetron, Ondansetron und Tropisetron blockieren 5HT3-Rezeptoren in der Peripherie und zentral und wirken hierdurch antiemetisch. Den Wirkstoffen ist damit ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender gleicher Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Nach 4. Kapitel § 29 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die ordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 3 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO des G-BA beschriebenen Methodik bestimmt.

### 3. Verfahrensablauf

In seiner Sitzung am 9. Juli 2013 hat der Unterausschuss Arzneimittel über die Aktualisierung der betreffenden Festbetragsgruppe beraten. Der Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde zugestimmt und der Beschlussentwurf zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens konsentiert. Der Unterausschuss hat nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juli 2013	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und

vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

### **Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V**

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

<b>Stellungnahmeberechtigte Organisation</b>	<b>Adresse</b>
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Udierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 9. Juli 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken



#### **4. Anlage**

**Arzneimittel-Festbeträge**

**Eingruppierung einer neuen Darreichungsform**

**Stufe: 2**

<b>Festbetragsgruppe</b>	<b>Darreichungsform</b>	<b>Wirkstärke</b>	<b>Packungsgröße</b>	<b>Präparatename</b>	<b>Hersteller</b>
Serotonin-5HT3-Antagonisten Gruppe: 1  <b>Wirkstoff</b> Ondansetron	<b>Schmelzfilm</b>	40 mg = 0,4 wvg (10 St) 120 mg = 1,3 wvg (30 St) 80 mg = 0,9 wvg (10 St) 240 mg = 2,6 wvg (30 St)  (wvg = Gesamtwirkstärke pro Packung : Vergleichsgröße)	1	Setofilm	Norgine

Anlage

**Festbetragsgruppe:**

**Serotonin-5HT3-Antagonisten**

**Gruppe 1**

**Gruppenbeschreibung:**

orale, abgeteilte Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Tabletten, **Schmelzfilm**,  
Schmelztabletten \*

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
<b>Dolasetron</b> Dolasetron mesilat Dolasetron mesilat-(x)-Wasser	505,5
<b>Granisetron</b> Granisetron hydrochlorid	9,3
<b>Ondansetron</b> Ondansetron hydrochlorid Ondansetron hydrochlorid-(x)-Wasser	91,5
<b>Tropisetron</b> Tropisetron hydrochlorid	25

<b>Wirkstoff</b>	Ondansetron
<b>Präparat</b>	Setofilm
<b>Hersteller</b>	Norgine
<b>Darreichungsform</b>	<b>Schmelzfilm</b>
<b>Gesamtwirkstärke</b>	40 mg = 0,4 wvg (10 St) 120 mg = 1,3 wvg (30 St) 80 mg = 0,9 wvg (10 St) 240 mg = 2,6 wvg (30 St)
<b>Packungsgröße</b>	1

\* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

**Serotonin-5HT3-Antagonisten**

**Gruppe: 1**

**Faktor: 0,7**

verschreibungspflichtig

orale, abgeteilte Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Tabletten, Schmelztabletten

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Dolasetron	DOTN	505,5
Dolasetron mesilat		
Dolasetron mesilat-(x)-Wasser		
Granisetron	GRTN	9,3
Granisetron hydrochlorid		
Ondansetron	ONTN	91,5
Ondansetron hydrochlorid		
Ondansetron hydrochlorid-(x)-Wasser		
Tropisetron	TRTN	25
Tropisetron hydrochlorid		

<b>Wirkstärken- vergleichsgröße</b>	<b>Packungs- größe</b>	<b>Festbetrag*</b>	<b>Zuzahlungs- freistellungsgrenzen*</b>
0,2	1	34,57	27,44
0,3	1	44,18	34,16
0,4	1	53,29	40,54
0,5	1	62,03	46,65
0,9	1	94,61	69,46
1	1	102,34	74,89
1,1	1	109,94	80,19
1,3	1	124,83	90,62
1,8	1	160,57	115,63
2,2	1	187,97	134,83
2,6	1	214,58	153,44

\*gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.01.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
09902804	SETOFILM 4 mg Schmelzfilm	10 SMF	Norgine	N2	35,37	53,29	-,-
09902827	SETOFILM 4 mg Schmelzfilm	30 SMF	Norgine	N3	93,74	124,83	-,-
09902810	SETOFILM 8 mg Schmelzfilm	10 SMF	Norgine	N2	69,08	94,61	-,-
09902833	SETOFILM 8 mg Schmelzfilm	30 SMF	Norgine	N3	166,96	214,58	-,-

## SETOFILM 4 mg Schmelzfilm

10 St NORGI

P 09 902 804 Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

## Anbieter:

Anbieternummer 21080  
 Name Norgine GmbH  
 Kurzbezeichnung (LF) NORGI  
 Listen-/Etikettenbez. (LF) Norgine

Bereich Hauptadresse  
 Straße Im Schwarzenborn 4  
 Ort 35041 Marburg  
 Postfach PF 1840  
 35007 Marburg  
 Land Deutschland (D)  
 Telefon 0 64 21/ 98 52-0  
 Telefax 0 64 21/ 98 52-30  
 E-Mail info@norgine.de  
 Internet www.norgine.de

## Inhaltsstoffe:

## 1 Schmelzfilm enthält:

-  Ondansetron 4 mg (Wirkstoff)
-  Poly(vinylalkohol) (Hilfsstoff)
-  Macrogol 1000 (Hilfsstoff)
-  Acesulfam kalium (Hilfsstoff)
-  Glycerol (Hilfsstoff)
-  Titandioxid (Hilfsstoff)
-  Reisstärke (Hilfsstoff)
-  Levomenthol (Hilfsstoff)
-  Polysorbat 80 (Hilfsstoff)

Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

**Setofilm 4 mg, Schmelzfilme**  
**Setofilm 8 mg, Schmelzfilme**  
Ondansetron

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Setofilm 4 mg Schmelzfilme  
Setofilm 8 mg Schmelzfilme

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Setofilm 4 mg Schmelzfilme:  
Jeder Schmelzfilm enthält 4 mg Ondansetron (als Grundlage).

Setofilm 8 mg Schmelzfilme:  
Jeder Schmelzfilm enthält 8 mg Ondansetron (als Grundlage).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Schmelzfilm.

Setofilm 4 mg Schmelzfilm:  
Weißer, rechteckiger (Größe 3 cm<sup>2</sup>), schnell löslicher Schmelzfilm.

Setofilm 8 mg Schmelzfilm:  
Weißer, rechteckiger (Größe 6 cm<sup>2</sup>), schnell löslicher Schmelzfilm.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### Erwachsene:

- Prophylaxe von durch moderat emetogene Chemotherapie induzierter akuter Übelkeit und Erbrechen
- Prophylaxe und Behandlung von durch moderat bis hoch emetogene Chemotherapie induzierter verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen
- Prophylaxe und Behandlung von durch hoch emetogene Strahlentherapie induzierter akuter und verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen
- Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)

##### Kinder und Jugendliche:

- Kontrolle von durch Chemotherapie induzierter Übelkeit und Erbrechen bei Kindern ab 6 Monaten
- Prophylaxe und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei Kindern ab 4 Jahren

September 2012

Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

#### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Setofilm ist nur zur oralen Anwendung geeignet. Für andere Anwendungsformen ist die jeweils entsprechende SmPC heranzuziehen. Setofilm kann für Patienten mit Schluckeschwierigkeiten, wie ältere Menschen oder Kinder, hilfreich sein.

##### **Art der Anwendung**

- Entnehmen Sie Setofilm Schmelzfilme aus jedem einzelnen Beutel wie folgt und achten Sie darauf, den Schmelzfilm nicht zu beschädigen.
- Öffnen Sie den Beutel nur an der Aufreißhilfe und ziehen Sie diese langsam ab. Den Beutel nicht aufschneiden.
- Überprüfen Sie den Film vor der Verwendung auf Beschädigungen. Benutzen Sie nur unbeschädigte Filme.
- Bevor der Setofilm Schmelzfilm auf die Zunge gelegt wird, sollte der Mund leer sein. Der Setofilm Schmelzfilm sollte mit einem trockenen Finger auf die Zunge gelegt werden.
- Der Schmelzfilm löst sich in der Speichelflüssigkeit ohne Wasser in wenigen Sekunden und kann anschließend geschluckt werden.

##### *4.2.1 Durch Chemotherapie und Strahlentherapie induzierte Übelkeit und Erbrechen*

###### **Erwachsene:**

Das emetogene Potenzial der Krebsbehandlung variiert entsprechend der angewendeten Dosen und Kombinationen der Chemo- und Strahlentherapie. Verabreichungsweg und Dosierung von Ondansetron können flexibel und wie nachstehend erläutert gewählt werden.

###### ***Emetogene Chemotherapie und Radiotherapie:***

Ondansetron kann entweder rektal, oral, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Setofilm ist eine Formulierung zur oralen Anwendung. Die empfohlene Dosis ist 8 mg 1 bis 2 Stunden vor der Behandlung, gefolgt von 8 mg oral 12 Stunden später.

Zur Vorbeugung und Behandlung von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die Behandlung mit Setofilm bis zu 5 Tage nach einer Behandlung fortgesetzt werden. Die empfohlene orale Dosis beträgt zweimal täglich 8 mg.

###### ***Hoch emetogene Chemotherapie (z. B. Cisplatin hochdosiert)***

Ondansetron kann entweder oral, rektal, intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Setofilm ist eine Formulierung zur oralen Anwendung. Die empfohlene Dosis ist 24 mg, zusammen mit oral 12 mg Dexamethason-Natriumphosphat 1 bis 2 Stunden vor der Behandlung.

Zur Vorbeugung und Behandlung von verzögert auftretender Übelkeit und Erbrechen nach den ersten 24 Stunden sollte die Behandlung mit Setofilm bis zu 5 Tage nach einer Behandlung fortgesetzt werden. Die empfohlene orale Dosis beträgt zweimal täglich 8 mg.

###### **Kinder und Jugendliche:**

###### ***Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen :***

Die Dosis bei Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen lässt sich auf Basis der Körperoberfläche (BSA) oder des Gewichts berechnen – siehe nachstehende Tabelle 1.

September 2012

Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

Gewichtsbasierte Dosisberechnungen führen zu höheren Tagesdosen im Vergleich zur BSA-basierten Dosierung – siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Es liegen keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Ondansetron zur Vermeidung der Chemotherapie-induzierten verzögert auftretenden oder anhaltenden Übelkeit und des Erbrechens oder zur Anwendung von Ondansetron zur Vermeidung der Strahlentherapie-induzierten Übelkeit und des Erbrechens bei Kindern vor.

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie als intravenöse Einzeldosis verabreicht werden. Die intravenöse Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

Zwölf Stunden später kann die orale Dosierung beginnen und bis zu 5 Tage lang fortgesetzt werden. Siehe nachstehende Tabelle 1.

Die gesamte Tagesdosis darf die Dosis für Erwachsene von 32 mg nicht überschreiten

Tabelle 1: BSA-basierte Dosierung bei Chemotherapie

<b>BSA</b>	<b>Tag 1<sup>a,b</sup></b>	<b>Tag 2-6<sup>b</sup></b>
<0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v.* plus 2 mg** oral nach 12 Stunden	2 mg** oral alle 12 Stunden
≥0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. plus 4 mg oral nach 12 Stunden	4 mg oral alle 12 Stunden
<b>Gewicht</b>	<b>Tag 1<sup>a,b</sup></b>	<b>Tag 2-6<sup>b</sup></b>
≤10 kg	Bis zu 3 i.v. Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Stunden	2 mg** oral alle 12 Stunden
>10 kg	Bis zu 3 i.v. Dosen von 0,15 mg/kg alle 4 Stunden	4 mg oral alle 12 Stunden

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

b. Die gesamte Tagesdosis darf die Dosis für Erwachsene von 32 mg nicht überschreiten.

\* Setofilm ist nur zur oralen Anwendung geeignet und nicht in einer Darreichungsform zur intravenösen Anwendung verfügbar

\*\* Setofilm ist nur als Schmelzfilm 4 mg und 8 mg verfügbar. Es ist nicht möglich, den Schmelzfilm zu zerteilen, um eine 2 mg-Dosis zu erhalten.

#### **Ältere Patienten:**

Ondansetron wird von Patienten über 65 Jahren gut vertragen. Eine Anpassung der täglichen Dosis, der Häufigkeit der Verabreichung oder des Verabreichungswegs ist nicht erforderlich.

Die Anwendung von Ondansetron zur Vermeidung von verzögerter Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit der Chemo- und Strahlentherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen oder Kindern sollte unter Berücksichtigung der geltenden Praxis und entsprechender Leitlinien erfolgen.

#### *4.2.2 Vorbeugung und Behandlung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV)*

##### **Erwachsene:**

**Zur Vorbeugung von PONV** kann Ondansetron oral oder als intravenöse Injektion angewendet werden.

September 2012



Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

Setofilm ist eine Formulierung zur oralen Anwendung. 16 mg Setofilm werden 1 Stunde vor der Anästhesie eingenommen. Alternativ werden 8 mg 1 Stunde vor der Anästhesie eingenommen, gefolgt von 2 weiteren Dosen von 8 mg im Abstand von je 8 Stunden.

**Behandlung der bestehenden PONV:** zur Behandlung der bestehenden PONV wird die intravenöse Verabreichung empfohlen.

#### **Kinder und Jugendliche:**

##### **Postoperative Übelkeit und Erbrechen (PONV)**

Zur Vorbeugung und Behandlung von PONV wird eine langsame intravenöse Injektion empfohlen.

Alternativ kann Setofilm bei Kindern mit einem Gewicht von mindestens 40 kg als orale Einzeldosis 1 Stunde vor der Anästhesie gegeben werden, gefolgt von einer weiteren 4-mg-Dosis nach 12 Stunden.

Es liegen keine Daten zur Behandlung von PONV bei Kindern unter 2 Jahren mit Ondansetron vor.

#### **Ältere Patienten:**

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) bei älteren Patienten sind begrenzt. Ondansetron wird jedoch von Patienten über 65 Jahren, die eine Chemotherapie erhalten, gut vertragen.

#### *4.2.3 Spezielle Patientengruppen – beide Indikationen*

##### **Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei diesen Patienten sind Änderungen der täglichen Dosis, der Häufigkeit der Verabreichung oder des Verabreichungswegs nicht erforderlich.

##### **Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion**

Die Clearance von Ondansetron ist deutlich verringert und die Halbwertszeit im Serum ist deutlich verlängert bei Patienten mit moderat oder erheblich eingeschränkter Leberfunktion. Bei diesen Patienten sollte eine tägliche Dosis von 8 mg nicht überschritten werden.

##### **Patienten mit verringertem Metabolismus von Spartein / Debrisoquin:**

Die Halbwertszeit des Abbaus von Ondansetron ist nicht verändert bei Patienten mit verringerter Metabolisierung von Spartein und Debrisoquin. Somit führt die wiederholte Gabe zu Spiegeln, die nicht von der Gesamtpopulation abweichen. Bei diesen Patienten ist keine Anpassung der Tagesdosis erforderlich.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Ondansetron oder einen anderen selektiven 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten (z. B. Granisetron, Dolasetron) oder gegen einen der sonstigen Bestandteile.

Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

- Aufgrund von Berichten zu ausgeprägter Hypotonie und Bewusstlosigkeit bei gleichzeitiger Gabe von Ondansetron mit Apomorphinhydrochlorid ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert.

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

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden beobachtet bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen andere selektive 5HT<sub>3</sub>-Rezeptor Antagonisten. Atemwegsbeschwerden sollten symptomatisch behandelt werden und Ärzte sollten diese als erste Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen betrachten.

Sehr selten wurden vorübergehende EKG-Veränderungen, einschließlich Verlängerung des QT-Intervalls, berichtet. Außerdem wurden mit Ondansetron nach der Marktzulassung Fälle von Torsade de pointes-Tachykardie bei Patienten berichtet. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit verlängertem QTc-Intervall oder einem möglichen Risiko dafür. Dazu gehören auch Patienten mit Elektrolytstörungen, mit angeborenem langem QT-Syndrom, oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die zur QT-Intervallverlängerung führen. Daher ist Vorsicht geboten bei Patienten mit Herzrhythmus- oder Reizleitungsstörungen, bei Patienten, die mit Antiarrhythmika oder Betablockern behandelt werden, und bei Patienten mit signifikanten Elektrolytstörungen.

Da Ondansetron bekanntermaßen die Passagezeit im Dickdarm verlängert, müssen Patienten mit Anzeichen einer subakuten intestinalen Obstruktion nach der Verabreichung des Arzneimittels entsprechend überwacht werden.

Bei Patienten mit einer adenotonsillaren Operation kann die Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen mit Ondansetron okkulte Blutungen maskieren. Deshalb sollten solche Patienten nach Gabe von Ondansetron sorgfältig überwacht werden.

#### **Kinder und Jugendliche:**

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

#### ***Chemotherapie- und Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen:***

Wenn die Dosis auf einer mg/kg-Basis berechnet wird und drei Dosen in 4-stündigen Abständen verabreicht werden, wird die Gesamtdosis höher sein als bei einer Einzeldosis von 5 mg/m<sup>2</sup>, gefolgt von einer oralen Dosis. Die Wirksamkeit dieser beiden Dosierungsschemata wurde nicht in klinischen Studien verglichen. Vergleiche zwischen Studien weisen auf eine ähnliche Wirksamkeit für beide Regimes hin – siehe Abschnitt 5.1.

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

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Ondansetron den Metabolismus anderer, oftmals gleichzeitig angewendeter Arzneimittel induziert oder inhibiert. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron keine Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Alfentanil, Tramadol, Morphin, Lignocain, Thiopental oder Propofol zeigt.

Ondansetron wird über mehrere hepatische Cytochrom P450 Enzyme metabolisiert: CYP3A4, CYP2D6 und CYP1A2. Da zahlreiche Enzyme Ondansetron metabolisieren können, wird eine Enzymhemmung oder die verringerte Aktivität eines dieser Enzyme (z. B. genetisch bedingter CYP2D6-Mangel) normalerweise durch andere Enzyme kompensiert und sollte zu geringer oder nicht feststellbarer Veränderung der gesamten Ondansetron-Clearance oder der erforderlichen Dosis führen.

September 2012

Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

**Apomorphin:** Aufgrund von Berichten über starke Hypotonie und Bewusstlosigkeit bei gleichzeitiger Gabe von Ondansetron mit Apomorphinhydrochlorid ist die gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin kontraindiziert.

**Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin:** Bei Patienten, die mit starken CYP3A4-Induktoren behandelt wurden (z. B. Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin) war die orale Ondansetron-Clearance erhöht und die Ondansetron-Konzentration im Blut war vermindert.

**Tramadol:** Daten aus kleinen Studien weisen darauf hin, dass Ondansetron die analgetische Wirkung von Tramadol verringern kann.

Die Anwendung von Ondansetron mit QT-verlängernden Arzneimitteln kann zu zusätzlicher QT-Verlängerung führen. Gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z. B. Anthrazyklinen) kann das Risiko von Arrhythmien erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Die Sicherheit von Ondansetron bei Anwendung während der Schwangerschaft beim Menschen wurde nicht nachgewiesen. Die Auswertung tierexperimenteller Studien zeigt keine direkt oder indirekt schädlichen Auswirkungen auf die embryonale/fetale Entwicklung, den Verlauf der Schwangerschaft und der peri- und postnatalen Entwicklung. Die Anwendung von Ondansetron in der Schwangerschaft wird jedoch nicht empfohlen, da tierexperimentelle Studien nicht immer Rückschlüsse auf die Reaktionen beim Menschen zulassen.

##### **Stillzeit**

Untersuchungen haben gezeigt, dass Ondansetron in die Milch von laktierenden Tieren übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Aus diesem Grund wird empfohlen, dass Mütter, die Ondansetron erhalten, ihre Säuglinge nicht stillen.

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

Ondansetron hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Organklasse und Häufigkeit gelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )

Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten ( $> 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

Sehr selten ( $< 1/10.000$ )

Das Auftreten sehr häufiger, häufiger und gelegentlicher Nebenwirkungen wurde generell aus klinischen Studien abgeleitet. Die Placebo-Inzidenz wurde berücksichtigt. Seltene und sehr

Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

seltene Nebenwirkungen wurden generell aus spontan aufgetretenen Fällen nach der Marktzulassung bestimmt.  
Die folgenden Häufigkeiten wurden bei der gemäß Anwendungsgebiete und Zubereitung jeweils empfohlenen Standarddosierung von Ondansetron erhoben.

#### **Erkrankungen des Immunsystems**

*Selten:* Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp, manchmal schwerwiegend, einschließlich Anaphylaxie.

#### **Erkrankungen des Nervensystems**

*Sehr häufig:* Kopfschmerzen.

*Gelegentlich:* Krampfanfälle, Bewegungsstörungen einschließlich extrapyramidalen Störungen (wie okulogyre Krise/dystonische Reaktionen und Dyskinesie wurden beobachtet ohne eindeutige Evidenz für persistierende klinische Folgen).

#### **Augenerkrankungen**

*Selten:* Vorübergehende Sehstörungen (z.B. Schleiersehen), hauptsächlich während rascher intravenöser Verabreichung.

*Sehr selten:* Vorübergehende Blindheit, hauptsächlich während intravenöser Verabreichung.

In der Mehrzahl der berichteten Fälle von Blindheit war diese innerhalb von 20 Minuten beendet. Die meisten Patienten hatten eine Chemotherapie erhalten, die Cisplatin enthielt. Einige Fälle von vorübergehender Blindheit wurden als kortikal bedingt berichtet.

#### **Herzerkrankungen**

*Gelegentlich:* Arrhythmien, Brustschmerzen mit oder ohne ST-Streckensenkung, Bradykardie.

*Selten:* QTc-Verlängerung (einschließlich Torsade de Pointes)

#### **Gefäßerkrankungen**

*Häufig:* Wärmegefühl oder Flush.

*Gelegentlich:* Hypotonie.

#### **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

*Gelegentlich:* Schluckauf.

#### **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

*Häufig:* Obstipation

#### **Leber- und Gallenerkrankungen**

*Gelegentlich:* Asymptomatische Erhöhungen der Leberfunktionswerte.

Diese Ereignisse wurden häufig beobachtet bei Patienten, die eine Chemotherapie mit Cisplatin erhielten.

#### **Kinder und Jugendliche**

Das Profil der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen war vergleichbar mit dem bei Erwachsenen.

#### **4.9 Überdosierung**

September 2012

Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

Bisher ist wenig bekannt zur Überdosierung von Ondansetron, jedoch erhielt eine begrenzte Anzahl von Patienten eine Überdosis. Die berichteten Symptome waren visuelle Störungen, schwere Obstipation, Hypotonie und vaso-vagale Episoden mit vorübergehendem AV-Block 2. Grades. In allen Fällen gingen die Beschwerden vollständig zurück.

Es gibt kein spezifisches Antidot gegen Ondansetron, so dass in allen Fällen mit Verdacht auf Überdosierung eine angemessene symptomatische und unterstützende Therapie erfolgen sollte.

Der Gebrauch von Ipecacuanha zur Behandlung einer Überdosierung von Ondansetron wird nicht empfohlen, da aufgrund der antiemetischen Wirkung von Ondansetron die Patienten darauf wahrscheinlich nicht reagieren können.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit, Serotonin-5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten

ATC Code: A04AA01

Ondansetron ist ein potenter, hochselektiver 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptorantagonist. Der genaue Wirkmechanismus Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt. Chemotherapie und Strahlentherapie können die Freisetzung von 5HT im Dünndarm auslösen, welches durch Aktivierung afferenter Vagusneuronen über 5HT<sub>3</sub>-Rezeptoren Brechreiz auslöst. Ondansetron blockiert die Auslösung dieses Reflexes. Die Aktivierung afferenter Vagusneuronen kann außerdem die Freisetzung von 5HT auslösen in der Area postrema, die am Boden des vierten Ventrikels liegt, was über einen zentralen Mechanismus auch Erbrechen auslösen kann. Somit beruht die Wirkung von Ondansetron bei der Kontrolle der durch zytotoxische Chemotherapie und Strahlentherapie hervorgerufenen Übelkeit und Erbrechen wahrscheinlich auf einem Antagonismus an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren an Neuronen sowohl im peripheren als auch im zentralen Nervensystem. Der Wirkmechanismus bei postoperativer Übelkeit und Erbrechen ist nicht bekannt, könnte aber auf dem gleichen Weg wie bei der Chemotherapie-induzierten Übelkeit und Erbrechen erfolgen. Ondansetron verursacht keine Veränderung der Prolaktinkonzentration im Plasma.

Die Rolle von Ondansetron bei Opiat-induziertem Erbrechen wurde noch nicht geklärt. Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten Placebo- und positiv (Mofloxacin) kontrollierten, Crossover-Studie mit 58 gesunden erwachsenen Männern und Frauen untersucht. Es wurden Dosen von 8 mg und 32 mg Ondansetron über 15 Minuten 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.

**Kinder und Jugendliche:**  
*Chemotherapie-induzierte Übelkeit und Erbrechen*

September 2012

Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei der Kontrolle von Chemotherapie-induziertem Erbrechen und Übelkeit wurde in einer doppelblinden randomisierten Studie bei 415 Patienten von 1 bis 18 Jahren untersucht. An den Chemotherapie-Tagen erhielten die Patienten entweder Ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> i.v. – nach 8 - 12 Stunden Ondansetron 4 mg p.o. oder Ondansetron 0,45 mg/kg i.v. + nach 8 - 12 Stunden Placebo p.o. Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich über 3 Tage. Eine vollständige Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie wurde erreicht bei

- 49 % (5 mg/m<sup>2</sup> i.v. + Ondansetron 4 mg p.o.), und
- 41 % (0,45 mg/kg i.v. + Placebo p.o.).

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron-Sirup zweimal täglich über 3 Tage. Zwischen beiden Behandlungsgruppen bestand kein Unterschied in der Häufigkeit oder der Art der Nebenwirkungen.

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 438 Patienten von 1-17 Jahren wurde eine vollständige Kontrolle des Erbrechens am schlimmsten Tag der Chemotherapie erreicht bei

- 73 % der Patienten, wenn Ondansetron intravenös in einer Dosis von 5 mg/m<sup>2</sup> i.v. zusammen mit 2 - 4 mg Dexamethason p.o. verabreicht wurde
- 71 % der Patienten, wenn Ondansetron oral in einer Dosis von 8 mg zusammen mit 2 - 4 mg Dexamethason p.o. an den Tagen der Chemotherapie verabreicht wurde.

Nach der Chemotherapie erhielten beide Gruppen 4 mg Ondansetron oral zweimal täglich über 2 Tage. Zwischen beiden Behandlungsgruppen bestand kein Unterschied in der Häufigkeit oder der Art der Nebenwirkungen.

Die Wirksamkeit von Ondansetron wurde bei 75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten in einer offenen, nicht-vergleichenden, einarmigen Studie untersucht. Alle Kinder erhielten drei Dosen Ondansetron von 0,15 mg/kg intravenös, die 30 Minuten vor Beginn der Chemotherapie und danach vier und acht Stunden nach der ersten Dosis verabreicht wurden. Die komplette Kontrolle des Erbrechens wurde bei 56 % der Patienten erreicht.

Eine andere offene, nicht-vergleichende, einarmige Studie untersuchte die Wirksamkeit einer intravenösen Dosis von 0,15 mg/kg Ondansetron gefolgt von zwei Dosen Ondansetron von 4 mg für Kinder < 12 Jahre und 8 mg für Kinder >12 Jahren (Gesamtanzahl der Kinder n = 28). Eine vollständige Kontrolle des Erbrechens wurde bei 42 % der Patienten erreicht.

### ***Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen***

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis von Ondansetron bei der Vorbeugung von postoperativer Übelkeit und Erbrechen wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie bei 670 Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten (Alter nach Empfängnis > 44 Wochen, Gewicht ≥ 3 kg) untersucht. Bei den eingeschlossenen Patienten war eine Operation unter Vollnarkose geplant und sie hatten einen ASA-Status ≤ III. Eine Einzeldosis von 0,1 mg/kg Ondansetron wurde innerhalb von fünf Minuten nach Einleitung der Narkose verabreicht. Der Anteil der Patienten, die während des 24-stündigen Untersuchungszeitraums (ITT) mindestens eine Episode von Erbrechen erlitten, war in der Placebo-Gruppe größer als in der Ondansetron-Gruppe (28% vs. 11%, p < 0.0001).

Vier doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studien wurden durchgeführt mit insgesamt 1469 männlichen und weiblichen Patienten (Alter 2 bis 12 Jahre), die eine Vollnarkose erhielten. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder Ondansetron als intravenöse Einzeldosis (0,1 mg/kg für Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht bis zu 40 kg, 4 mg für Kinder und Jugendliche mit einem Gewicht über 40 kg; Gesamtzahl der Patienten = 735), oder Placebo (Gesamtzahl der Patienten = 734). Die Verabreichung erfolgte über mindestens

September 2012

Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

30 Sekunden, unmittelbar vor oder nach Einleitung der Narkose. Ondansetron war deutlich wirksamer als Placebo bei der Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Setofilm ist ein Schmelzfilm. Sobald der Kontakt mit Speichelflüssigkeit erfolgt, löst er sich in wenigen Sekunden auf.

Nach oraler Gabe wird Ondansetron schnell absorbiert mit einer maximalen Plasmakonzentration von etwa 30 ng/ml nach etwa 1,5 Stunden nach einer 8 mg Dosis. Die Darreichungsformen Sirup und Tablette sind bioäquivalent und weisen eine absolute orale Bioverfügbarkeit von ungefähr 60 % auf.

Die Verteilung von Ondansetron nach oraler, intramuskulärer (i.m.) und intravenöser (i.v.) Gabe ist ähnlich mit einer terminalen Halbwertszeit von etwa 3 Stunden und einem Verteilungsvolumen im Steady State (Fließgleichgewicht) von etwa 140 l.

Ondansetron ist nicht stark proteingebunden (70-76%) und wird aus dem systemischen Kreislauf hauptsächlich über den Metabolismus in der Leber über mehrere enzymatische Wege eliminiert. Weniger als 5 % der resorbierten Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Die Abwesenheit des Enzyms CYP2D6 (Debrisoquin-Polymorphismus) hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Ondansetron. Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ondansetron bleiben auch nach mehrfacher Verabreichung unverändert.

### **Besondere Patientengruppen:**

#### **Kinder und Jugendliche (1 Monat bis 17 Jahre)**

Bei Kindern zwischen 1 und 4 Monaten (n = 19) war nach einem operativen Eingriff die gewichtsnormalisierte Clearance circa 30 % langsamer als bei Patienten zwischen 5 und 24 Monaten (n = 22), jedoch vergleichbar mit Patienten zwischen 3 und 12 Jahren. Die Halbwertszeit von Ondansetron in der Patientenpopulation im Alter zwischen 1 und 4 Monaten betrug im Mittel 6-7 Stunden verglichen mit 2,9 Stunden für Patienten zwischen 5 und 24 Monaten und 3 bis 12 Jahren. Die Abweichungen der pharmakokinetischen Parameter bei den Patienten zwischen 1 und 4 Monaten lassen sich zum Teil mit dem höheren Prozentsatz des gesamten Körperwassers bei Neugeborenen und Säuglingen und dem höheren Verteilungsvolumen von wasserlöslichen Präparaten wie Ondansetron erklären.

Bei Kindern im Alter von 3 bis 12 Jahren, die sich einem Elektiveingriff unter Vollnarkose unterzogen, waren die absoluten Werte für die Clearance und das Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu erwachsenen Patienten verringert. Beide Parameter stiegen linear mit dem Gewicht und näherten sich im Alter von 12 Jahren den Werten von jungen Erwachsenen an. Wurden die Werte für Clearance und Verteilungsvolumen bezüglich des Körpergewichts korrigiert, waren diese Parameter zwischen den verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Die Anwendung von gewichtsbasierten Dosisberechnungen kompensiert altersabhängige Unterschiede und kann die systemische Exposition bei Kindern korrigieren.

Populationsspezifische pharmakokinetische Untersuchungen wurden an 428 Probanden (Krebspatienten, Patienten mit Operationen und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahre nach intravenöser Gabe von Ondansetron durchgeführt. Basierend auf dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Gabe in Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit Erwachsenen, mit der Ausnahme von Säuglingen im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Volumen korrelierte mit dem Alter und war bei Erwachsenen geringer als bei Säuglingen und Kindern. Die Clearance korrelierte mit dem Gewicht, aber nicht mit dem Alter, außer bei Säuglingen von 1 bis 4

Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

Monaten. Es ist schwierig zu folgern, ob die Clearance bezogen auf das Alter zusätzlich verringert war bei Säuglingen von 1 bis 4 Monaten, oder einfach auf die Variabilität aufgrund der geringen Anzahl von Probanden in dieser Altersgruppe zurückzuführen ist. Da Patienten im Alter von unter 6 Monaten bei PONV nur eine Einzeldosis erhalten werden, ist eine verringerte Clearance wahrscheinlich nicht klinisch relevant.

#### **Ältere Patienten**

Studien in gesunden älteren Freiwilligen haben einen leichten, klinisch nicht relevanten altersabhängigen Anstieg bei der oralen Bioverfügbarkeit (65 %) und der Halbwertszeit von Ondansetron (5 Stunden) gezeigt. Geschlechtsunterschiede wurden bei der Verteilung von Ondansetron gezeigt, mit einer höheren Absorptionsrate bei Frauen nach einer oralen Dosis und verringerter systemischer Clearance und Verteilungsvolumen (bezogen auf Gewicht).

#### **Nierenfunktionsstörungen**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance über 15 ml/min) sind nach i.v.-Gabe von Ondansetron sowohl die systemische Clearance als auch das Verteilungsvolumen reduziert, woraus eine geringfügig, klinisch nicht signifikant erhöhte Eliminationshalbwertszeit resultiert (5,4 h). In einer Studie an Patienten mit schwerer, dialysepflichtiger Nierenfunktionsstörung war die Pharmakokinetik von Ondansetron nahezu unverändert (untersucht zwischen den Dialysen).

#### **Leberfunktionsstörungen**

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die systemische Ondansetron-Clearance deutlich reduziert mit einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit (15–32 h) und einer oralen Bioverfügbarkeit nahe 100 % aufgrund des reduzierten präsystemischen Metabolismus.

### **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 an, das Milch/Plasma-Verhältnis liegt bei 5,2:1. 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**

Poly-(vinylalkohol)  
Macrogol 1000  
Acesulfam-Kalium E950  
Glycerol E422  
Titandioxid E171  
Reisstärke  
Levomenthol  
Polysorbat 80 E433

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

September 2012



Ondansetron rapidfilm 4mg & 8mg  
Schmelzfilme

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

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

Den Beutel fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

Die Primärverpackung ist ein Beutel, der vor der Verabreichung geöffnet und entfernt wird. Das Material besteht aus einer Verbund-Folie bestehend aus Kraftpapier (äußere Schicht), LDPE, Aluminiumfolie und Surlyn (innere Schicht).

Packungsgröße von 2, 4, 6, 10, 30 und 50 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Keine besonderen Anforderungen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Norgine B.V.  
Hogehilweg 7  
1101 CA Amsterdam ZO  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

Setofilm 4 mg Schmelzfilme	77488.00.00
Setofilm 8 mg Schmelzfilme	77489.00.00

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

13.09.2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

August 2012

## **11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

Lizenz von APR Applied Pharma Research S.A.  
SETOFILM und SETOFIM sind Marken von APR Applied Pharma Research S.A., exklusiv lizenziert an die Norgine-Unternehmensgruppe in der EU und Norwegen.

September 2012

## Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.  
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

Nr.	Feldbezeichnung	Text
Muster	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

### Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
Beispiel für Zeitschriften-artikel	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 ( S1-140) /2000/
Beispiel für Buchkapitel	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: <b>Stein J, Jauch KW (Ed)</b> . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
Beispiel für Buch	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
Beispiel für Internetdokument	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	<a href="http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html">http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html</a>
Beispiel für HTA-Dokument	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

**Stellungnahmeverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung**

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

## 5.2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen:

### Schriftliches Stellungnahmeverfahren

Organisation	Eingangsdatum
Norgine GmbH	19.08.2013 (aktualisiert 13.09.2013)

Es handelt sich um eine zustimmende Stellungnahme, aus der sich kein Änderungsbedarf ergibt.