

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

cellondan<sup>®</sup> 4 mg Injektionslösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 ml Injektionslösung enthält 2 mg Ondansetron als 2,5 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat.

1 Ampulle mit 2 ml Injektionslösung enthält 4 mg Ondansetron als 5 mg Ondansetronhydrochlorid-Dihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Farblose, klare Flüssigkeit

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Therapie mit Zytostatika,
- Prophylaxe und Therapie von Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen.

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

**Durch Zytostatika hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen**

Erwachsene

*Hochemetogene Chemotherapie, z.B. mit Cisplatin:*

Am Tag der Chemotherapie nach den therapeutischen Bedürfnissen

entweder

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

oder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 16 mg Ondansetron, verdünnt mit 50 bis 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung (siehe Mischbarkeit von cellondan<sup>®</sup> Injektionslösung), über mindestens 15 Minuten intravenös infundieren. Aufgrund des dosisabhängig steigenden Risikos einer QT-Verlängerung darf eine Einzeldosis 16 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1)

oder

unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 8 mg Ondansetron langsam i.v. injizieren.

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

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

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

Unmittelbar vor Gabe des Chemotherapeutikums 8 mg Ondansetron langsam i.v. injizieren bzw. über 15 Minuten infundieren

oder

1 bis 2 Stunden vor Chemotherapiegabe 8 mg Ondansetron oral geben.

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Die cellondan<sup>®</sup> Injektionslösung sollte mit 5%iger Glucoselösung, 0,9%iger Natriumchloridlösung oder einer anderen kompatiblen Infusionslösung verdünnt werden (siehe Mischbarkeit von cellondan<sup>®</sup>). Die Infusion sollte über mindestens 15 Minuten intravenös verabreicht werden.

Es sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von cellon-

dan<sup>®</sup> zur Prävention von verzögerter oder prolongierter (verlängerter) Chemotherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen vorhanden. Ebenso sind keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von cellondan<sup>®</sup> bei Strahlentherapie-induzierter Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern vorhanden.

**Dosierung nach Körperoberfläche:**

Ondansetron sollte unmittelbar vor der Chemotherapie intravenös mit einer Initialdosis von 5 mg/m<sup>2</sup> verabreicht werden. Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

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

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

**Dosierung nach Körpergewicht:**

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

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

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

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

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

Tabelle 1:

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

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

<sup>a</sup> Die i.v.-Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

<sup>b</sup> Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

Tabelle 2:

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

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

<sup>a</sup> Die intravenös verabreichte Dosis darf 8 mg nicht überschreiten.

<sup>b</sup> Die Tagesgesamtdosis darf die Erwachsenen-Dosis von 32 mg nicht überschreiten.

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

### Ältere Patienten

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

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

### Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nach Operationen

#### Erwachsene

#### *Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:*

16 mg Ondansetron oral 1 Stunde vor der Narkose

oder

4 mg Ondansetron bei Einleitung der Anästhesie langsam i.v. injizieren.

#### *Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:*

4 mg Ondansetron langsam i.v. injizieren.

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Studien zur oralen Anwendung von Ondansetron zur Prophylaxe oder Therapie postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen vor; in diesem Fall wird eine langsam zu verabreichende i.v.-Injektion empfohlen (siehe nachfolgende Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie).

### **Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen:**

Zur Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen, kann eine **Einzeldosis** Ondansetron von 0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron durch eine langsame i.v.-Injektion (mindestens über 30 Sekunden) vor, während oder nach der Einleitung der Anästhesie verabreicht werden.

### **Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern ab 1 Monat und Jugendlichen:**

Zur Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei Kindern und Jugendlichen, die sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen, kann eine Einzeldosis Ondansetron von 0,1 mg/kg KG bis zu einer maximalen Dosis von 4 mg Ondansetron durch eine langsame i.v.-Injektion (mindestens über 30 Sekunden) verabreicht werden.

Für Kinder unter 2 Jahren sind nur begrenzte Daten über die Anwendung von cellondan® zur Therapie von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen verfügbar.

### Ältere Patienten

Die Erfahrungen mit Ondansetron in der Prophylaxe/Therapie postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen bei älteren Patienten sind begrenzt.

Von über 65-jährigen Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, wurde Ondansetron gut vertragen.

### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

### **Art der Anwendung**

zur intravenösen Injektion, oder nach vorgeschriebener Verdünnung, zur intravenösen Infusion.

Weitere Angaben zur Art und Dauer der Anwendung siehe Dosierung.

### Mischbarkeit von cellondan® Injektionslösung

Die Injektionslösung ist mit folgenden gebräuchlichen Infusionslösungen mischbar: Natriumchloridlösung 0,9%, Glucoselösung 5%, Mannitollösung 10%, Ringerlösung, Kaliumchlorid-/ Natriumchloridlösung (0,3/0,9%), Kaliumchlorid-/Glucoselösung (0,3/5%).

Die Lösungen sollen vor Gebrauch frisch zubereitet werden. Angaben zur Stabilität der Infusionslösung siehe Abschnitt 6.3.

### Verabreichung mit anderen Arzneimittellösungen:

#### **Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz**

20 mg Dexamethason-21-dihydrogenphosphat, Dinatriumsalz können als langsame intravenöse Injektion über 2–5 Minuten mittels eines Y-Stückes dem Ondansetron enthaltenden Infusionssystem zugesetzt werden, mit dem 8 oder 16 mg Ondansetron in 50–100 ml einer kompatiblen Infusionslösung (siehe Abschnitt 4.2) als Kurzzeit-Infusion über ca. 15 Minuten verabreicht werden.

Die folgenden Infusionslösungen dürfen nur über ein Y-Stück dem Ondansetron enthaltenden Infusionssystem zugegeben werden, wobei die Ondansetron-Konzentration im Bereich von 16–160 µg/ml (z.B. 8 mg/500 ml bzw. 8 mg/50 ml) und die Ondansetron-Infusionsrate bei 1 mg/Stunde liegen sollte.

#### **Cisplatin-haltige Lösungen**

Die Konzentration Cisplatin-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von einer bis acht Stunden gegeben werden können, darf 0,48 mg/ml (z.B. 240 mg/500 ml) nicht überschreiten.

### **Carboplatin-haltige Lösungen**

Die Konzentration Carboplatin-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von 10 Minuten bis zu einer Stunde gegeben werden können, darf den Bereich 0,18–9,9 mg/ml (z.B. 90 mg/500 ml bzw. 990 mg/100 ml) nicht überschreiten.

### **Fluorouracil-haltige Lösungen**

Die Konzentration Fluorouracil-haltiger Lösungen, die mit einer Infusionsrate von mindestens 20 ml/Stunde (500 ml/24 Stunden) gegeben werden können, darf 0,8 mg/ml (z.B. 2,4 g/3 l oder 400 mg/500 ml) nicht überschreiten. Höhere Fluorouracil-Konzentrationen führen zu einer Fällung von Ondansetron. Die Fluorouracil-haltigen Lösungen können Magnesiumchlorid bis zu einer Konzentration von 0,045% (m/v) enthalten.

### **Etoposid-haltige Lösungen**

Die Konzentration Etoposid-haltiger Lösungen, die über einen Zeitraum von 30 Minuten bis zu einer Stunde gegeben werden können, darf den Bereich 0,14–0,25 mg/ml (z.B. 70 mg/500 ml bzw. 250 mg/1 l) nicht überschreiten.

### **Ceftazidim-haltige Lösungen**

Ceftazidim-Dosen von 250–2000 mg, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (2,5 ml Wasser für Injektionszwecke für 250 mg und 10 ml für 2 g Ceftazidim), können als intravenöse Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben werden.

### **Cyclophosphamid-haltige Lösungen**

Dosen von 100 mg bis 1 g Cyclophosphamid, die nach Angaben des Herstellers zubereitet werden (5 ml Wasser für Injektionszwecke für 100 mg Cyclophosphamid), werden als i.v. Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben.

### **Doxorubicin-haltige Lösungen**

Dosen von 10–100 mg Doxorubicin, die nach den Angaben des Herstellers zubereitet werden (5 ml Wasser für Injektionszwecke für 10 mg Doxorubicin), werden als i.v. Bolusinjektion über ca. 5 Minuten gegeben.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- gleichzeitige Anwendung mit Apomorphin (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden auch bei Patienten beobachtet, die diese Erscheinungen mit anderen selektiven 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten gezeigt haben. Bei Auftreten von Atembeschwerden sollten diese symptomatisch behandelt und aufmerksam durch den Arzt überwacht werden, da Atembeschwerden Symptome einer beginnenden Überempfindlichkeitsreaktion sein können.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das QT-Intervall (siehe Abschnitt 5.1). Außerdem wurden bei Patienten, die Ondansetron erhielten, in der Post-Marketing-Spontanberichtserfassung Fälle von Torsade de Pointes berichtet. Bei Patienten mit ange-

borenem Long-QT-Syndrom sollte die Anwendung von Ondansetron vermieden werden. Bei Patienten, die eine verlängerte QTc-Zeit aufweisen oder bei denen sich eine verlängerte QTc-Zeit entwickeln kann, sollte Ondansetron mit Vorsicht angewendet werden. Zu dieser Gruppe gehören Patienten mit Elektrolytstörungen, kongestiver Herzinsuffizienz, Bradyarrhythmien oder Patienten, die andere Arzneimittel einnehmen, die eine Verlängerung des QT-Intervalls oder Elektrolytstörungen hervorrufen.

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

*Durch Chemotherapie hervorgerufene Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen*

Wird die tägliche Dosis auf der Grundlage von mg/kg (Körpergewicht) ermittelt und werden die drei Dosen gemäß eines 4-Stunden-Intervalls gegeben, ist die Tagesgesamtdosis höher als bei einer Einzeldosis von 5 mg/m<sup>2</sup>, der eine orale Verabreichung folgt (Dosierung nach Körperoberfläche). Die relative Wirksamkeit dieser zwei unterschiedlichen Dosis-Regime wurde nicht in klinischen Studien untersucht. Ein Cross-Trial-Vergleich zeigt eine ähnliche Wirksamkeit für beide Dosis-Regime (siehe Abschnitt 5.1).

cellondan® 4 mg Injektionslösung enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 2 ml.

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

Es deutet nichts darauf hin, dass Ondansetron den Metabolismus anderer, gewöhnlich gleichzeitig verabreichter Arzneimittel induziert oder hemmt. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, dass mit Ondansetron keine

Wechselwirkungen mit Alkohol, Temazepam, Furosemid, Tramadol, Alfentanil, Morphium, Lidocain, Propofol und Thiopental auftreten.

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

Die Anwendung von Ondansetron mit QT-Zeit verlängernden Arzneimitteln kann die QT-Zeit zusätzlich verlängern. Die gleichzeitige Anwendung von Ondansetron mit kardiotoxischen Arzneimitteln (z.B. Anthracycline wie Doxorubicin, Daunorubicin oder Trastuzumab), Antibiotika (wie Erythromycin oder Ketoconazol), Antiarrhythmika (wie Amiodaron) und Betablocker (wie Atenolol oder Timolol) kann das Risiko für das Auftreten von Arrhythmien erhöhen (siehe auch Abschnitt 4.4).

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

*Apomorphin*

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

*Phenytoin, Carbamazepin und Rifampicin*

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

*Tramadol*

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

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

*Schwangerschaft*

Über die Sicherheit von Ondansetron bei einer Anwendung während der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor. Ondansetron zeigte im Tierversuch keine Hinweise einer negativen Beeinflussung des Embryo-

und Foetuswachstums, des Verlaufs einer Schwangerschaft oder der peri- und postnatalen Entwicklung. Da die Ergebnisse von Tierstudien allerdings nicht direkt auf Menschen übertragbar sind, wird die Anwendung von Ondansetron während der Schwangerschaft nicht empfohlen.

*Stillzeit*

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

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

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

**4.8 Nebenwirkungen**

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000).

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

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

*Erkrankungen des Immunsystems*

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

*Erkrankungen des Nervensystems*

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

*Augenerkrankungen*

Selten: vorübergehende Sehstörungen (z.B. Schleiersehen) überwiegend bei i.v.-Verabreichung.  
Sehr selten: vorübergehende Blindheit überwiegend bei i.v.-Verabreichung<sup>2</sup>.

*Herzkrankungen*

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

## Gefäßkrankungen

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

**Erkrankungen der Atemwege, des Brust-  
raums und Mediastinums**  
Gelegentlich: Schluckauf.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**  
Häufig: Obstipation.

**Leber- und Gallenerkrankungen**  
Gelegentlich: asymptomatische Erhöhung  
von Leberwerten<sup>3</sup>.

**Allgemeine Erkrankungen und Be-  
schwerden am Verabreichungsort**  
Häufig: lokale Irritationen an der Einstich-  
stelle bei i.v.-Verabreichung.

- <sup>1</sup> Blieben ohne nachweisliche dauerhafte klinische Folgen.
- <sup>2</sup> In der Mehrzahl der berichteten Fälle bil-  
dete sich die Blindheit innerhalb von  
20 Minuten zurück. Die meisten Patienten  
wurden mit Chemotherapeutika behan-  
delt, einschließlich Cisplatin. Die Ursache  
von einigen der berichteten Fälle von  
vorübergehender Blindheit war kortikalen  
Ursprungs.
- <sup>3</sup> Diese Nebenwirkungen traten üblicher-  
weise bei Patienten auf, die eine Chemo-  
therapie mit Cisplatin erhalten hatten.

## Kinder und Jugendliche

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

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun- gen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwir-  
kungen nach der Zulassung ist von großer  
Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-  
liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-  
hältnisses 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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Symptome und Zeichen  
Gegenwärtig ist noch sehr wenig über die  
Auswirkungen einer Überdosierung mit On-  
dansetron bekannt. In der Mehrheit der Fälle  
waren die Symptome ähnlich denen, die bei  
normaler Dosierung berichtet wurden. Nach  
Überdosierung wurde über folgende Aus-  
wirkungen berichtet: Sehstörungen, schwe-  
re Verstopfung, niedriger Blutdruck und eine  
vasovagale Episode mit vorübergehendem  
AV-Block II. Grades.

Ondansetron verlängert dosisabhängig das  
QT-Intervall. Im Falle einer Überdosierung  
wird eine EKG-Überwachung empfohlen.

## Kinder und Jugendliche

Es wurden Fälle gemeldet, in denen Säug-  
linge und Kinder im Alter von 12 Monaten bis  
2 Jahren versehentlich Überdosen von On-  
dansetron geschluckt haben und bei denen

die aufgetretenen Symptome zu einem Se-  
rotonin-Syndrom passen (die geschätzte  
aufgenommene Menge überschritt 4 mg/  
kg).

## Therapie

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel gegen  
Ondansetron, daher sollten bei Verdacht auf  
Überdosierung erforderlichenfalls eine an-  
gemessene symptomatische Therapie und  
unterstützende Maßnahmen ergriffen wer-  
den.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Seroto-  
nin-5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten  
ATC-Code: A04AA01

#### Pharmakodynamische Effekte

Ondansetron bewirkt keine Veränderung  
der Prolaktinkonzentrationen im Plasma.  
Ondansetron ist ein hochselektiver, kompeti-  
tiver 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor-Antagonist.

Der exakte pharmakologische Wirkungsme-  
chanismus bei der Kontrolle von post-ope-  
rativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen ist  
beim Menschen noch nicht aufgeklärt, er  
könnte aber genauso ablaufen wie bei der  
Therapie von durch Zytostatika hervorgeru-  
fener Übelkeit und Erbrechen.

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen,  
dass sowohl zytotoxische Chemo- als auch  
Strahlentherapie eine Freisetzung von 5-Hy-  
droxytryptamin (5-HT, Serotonin) im Dün-  
ndarm bewirken. 5-HT stimuliert 5-HT<sub>3</sub>-Re-  
zeptoren an Neuronen in der Peripherie  
(viszeraler afferenter Vagus) und im Zentral-  
nervensystem (Area postrema), wodurch ein  
Brechreiz hervorgerufen wird. Ondansetron  
antagonisiert direkt an 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptoren die  
Wirkung von 5-HT und hemmt so den bio-  
chemisch/pharmakologischen Vorgang des  
Erbrechens.

In einer pharmakopsychologischen Proban-  
den-Studie zeigte Ondansetron keine sedie-  
rende Wirkung.

#### Verlängerung des QT-Intervalls

Die Wirkung von Ondansetron auf das QT-  
Intervall wurde in einer doppelblinden, ran-  
domisierten Placebo- und positiv (Moxiflox-  
acin) kontrollierten, Crossover-Studie mit  
58 gesunden erwachsenen Männern und  
Frauen untersucht. Es wurden Dosen von  
8 mg und 32 mg Ondansetron über 15 min  
intravenös infundiert. Bei der höchsten ge-  
testeten Dosis von 32 mg betrug die maxi-  
male mittlere Änderung (Obergrenze des  
90%-KI) des QTcF-Intervalls (Fridericia-Kor-  
rektur) gegenüber Placebo nach Basiskor-  
rektur 19,6 msec (21,5 msec). Bei der niedri-  
geren getesteten Dosis von 8 mg betrug die  
maximale mittlere Änderung (Obergrenze  
des 90%-KI) des QTcF-Intervalls (Frideri-  
cia-Korrektur) gegenüber Placebo nach Ba-  
siskorrektur 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 ge-  
messen. Bei den mittels Elektrokardio-  
gramm gemessenen PR- bzw. QRS-Interven-  
ten traten keine signifikanten Änderungen  
auf.

## Klinische Studien

### Kinder und Jugendliche

Durch Chemotherapie hervorgerufene Übel-  
keit, Brechreiz und Erbrechen:

Die Wirksamkeit von Ondansetron in der  
Kontrolle von Chemotherapie-induziertem  
Erbrechen und Übelkeit wurde in einer dop-  
pelblinden, randomisierten klinischen Studie  
mit 415 Patienten im Alter von 1 bis 18 Jah-  
ren untersucht (S3AB3006). Die Patienten  
erhielten an den Behandlungstagen entwe-  
der 5 mg/m<sup>2</sup> Ondansetron intravenös und  
4 mg Ondansetron oral nach 8 bis 12 Stun-  
den oder 0,45 mg/kg KG Ondansetron intra-  
venös und eine orale Placebo-Gabe nach  
8 bis 12 Stunden. Die komplette Kontrolle  
über das Erbrechen betrug am Therapietag  
mit den heftigsten Symptomen 49% (5 mg/  
m<sup>2</sup> i.v. + 4 mg Ondansetron p.o.) bzw. 41%  
(0,45 mg/kg i.v. + Placebo p.o.). Nach der  
Chemotherapie erhielten beide Gruppen  
drei Tage lang 4 mg Ondansetron Lösung  
zweimal täglich. Es wurde kein Unterschied  
in der Gesamtinzidenz oder hinsichtlich der  
Art der Nebenwirkungen zwischen beiden  
Behandlungsgruppen beobachtet.

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

- 73% der Patienten, die eine intravenöse  
Gabe von 5 mg/m<sup>2</sup> Ondansetron mit  
2 bis 4 mg Dexamethason oral erhielten  
und bei
- 71% der Patienten, die 8 mg Ondanse-  
tron Lösung mit 2 bis 4 mg Dexametha-  
son oral an den Therapietagen erhielten.

Nach der Chemotherapie erhielten beide  
Gruppen zwei Tage lang 4 mg Ondansetron  
Lösung zweimal täglich. Es wurde kein Un-  
terschied in der Gesamtinzidenz oder hin-  
sichtlich der Art der Nebenwirkungen zwis-  
chen beiden Behandlungsgruppen beob-  
achtet.

Die Wirksamkeit von Ondansetron bei  
75 Kindern im Alter von 6 bis 48 Monaten  
wurde in einer offenen, unkontrollierten, ein-  
armigen Studie untersucht (S3A40320). Alle  
Kinder erhielten drei Dosen Ondansetron i.v.  
(je 0,15 mg/kg KG), die 30 Minuten vor Be-  
ginn der Chemotherapie und dann 4 und  
8 Stunden nach der ersten Dosis verabreicht  
wurden. Eine komplette Kontrolle über das  
Erbrechen wurde bei 56% der Patienten  
erreicht.

In einer anderen offenen, unkontrollierten,  
einarmigen Studie (S3A239) mit 28 Kindern  
wurde die Wirksamkeit einer intravenösen  
Dosis von 0,15 mg/kg KG Ondansetron ge-  
folgt von zwei oralen Dosen mit 4 mg On-  
dansetron für Kinder unter 12 Jahren bzw.  
mit 8 mg Ondansetron für Kinder ab 12 Jah-  
ren untersucht. Eine komplette Kontrolle  
über das Erbrechen wurde bei 42% der  
Patienten erreicht.

### Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen:

Die Wirksamkeit einer Einzeldosis Ondan-  
setron in der Prophylaxe von postoperativer  
Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen wurde in

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

Es wurden vier randomisierte, doppelblinde und Placebo-kontrollierte Studien mit 1469 männlichen und weiblichen Patienten im Alter von 2 bis 12 Jahren durchgeführt, die einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden. Die Patienten wurden entweder zur Behandlung mit einer Einzeldosis Ondansetron i.v. (0,1 mg/kg für Kinder mit einem Körpergewicht von 40 kg oder weniger, 4 mg für Kinder mit einem Körpergewicht über 40 kg; Patientenanzahl = 735) oder zur Behandlung mit Placebo (Patientenanzahl = 734) randomisiert. Die Studienmedikation wurde über mindestens 30 Sekunden, kurz vor oder nach Einleitung der Anästhesie, verabreicht. Die Wirksamkeit von Ondansetron in der Prophylaxe von postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen war im Vergleich zu Placebo signifikant erhöht. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Durchschnittswerte pharmakokinetischer Parameter:

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

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

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

Tabelle 3:

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

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

CR = keine emetogenen Episoden, Notversorgung oder Studienabbruch

**Besondere Patientenpopulationen**

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

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 1 bis 4 Monaten ( $n = 19$ ), die sich einer Operation unterzogen, war die Körpergewichts-normierte Clearance um ca. 30% verlangsamt gegenüber der Clearance bei den Patienten zwischen 5 und 24 Monaten ( $n = 22$ ), jedoch vergleichbar derjenigen bei Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren. Die Halbwertszeit bei der Patientenpopulation im Alter von 1 bis 4 Monaten betrug im Mittel 6,7 Stunden gegenüber 2,9 Stunden bei Patienten im Alter von 5 bis 24 Monaten bzw. 3 bis 12 Jahren. Die Unterschiede bei den pharmakokinetischen Parametern in der 1 bis 4 Monate alten Patientenpopulation lassen sich zum Teil durch den höheren Körperflüssigkeitsanteil bei Neugeborenen und Kleinkindern und durch das höhere Verteilungsvolumen für wasserlösliche Wirkstoffe wie z.B. Ondansetron erklären.

Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren, die sich elektiven chirurgischen Eingriffen unter Allgemeinanästhesie unterzogen, waren die absoluten Werte sowohl für die Clearance als auch für das Verteilungsvolumen von Ondansetron im Vergleich zu den Werten erwachsener Patienten verringert. Beide Parameter stiegen linear in Abhängigkeit vom Körpergewicht an und näherten sich im Alter von 12 Jahren denjenigen von jungen Erwachsenen. Nach Bereinigung von Clearance und Verteilungsvolumen um das Körpergewicht waren die Werte für diese Parameter zwischen den verschiedenen Altersgruppen ähnlich. Die Anwendung einer körpergewichtsbezogenen Dosierung berücksichtigt altersabhängige Veränderungen und bewirkt eine Normalisierung der systemischen Exposition bei pädiatrischen Patienten.

Die pharmakokinetische Analyse wurde bei einer Population von 428 Patienten (Krebspatienten, chirurgische Patienten und gesunde Freiwillige) im Alter von 1 Monat bis 44 Jahren nach intravenöser Verabreichung von Ondansetron durchgeführt. Auf Grundlage dieser Analyse war die systemische Exposition (AUC) von Ondansetron nach oraler oder intravenöser Verabreichung bei Kindern und Jugendlichen vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen, mit Ausnahme von Kindern im Alter von 1 bis 4 Monaten. Das Volumen war altersabhängig und war bei Erwachsenen niedriger als bei Kleinkindern und Kindern. Die Clearance war abhängig vom Gewicht, jedoch nicht vom Alter, mit der Ausnahme von 1 bis 4-monatigen

Kindern. Es ist schwierig daraus zu folgern, ob eine zusätzliche Reduktion der Clearance in Abhängigkeit vom Alter der 1 bis 4-monatigen Kinder stattgefunden hat oder ob die Ursache einfach in der angeborenen Variabilität aufgrund der geringen Patientenzahl, die in dieser Altersgruppe untersucht wurde, zu sehen ist. Da Patienten unter 6 Monaten bei postoperativer Übelkeit, Brechreiz und Erbrechen nur eine Einzeldosis Ondansetron erhalten, wird eine verringerte Clearance als nicht klinisch relevant erachtet.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

**6. Pharmazeutische Angaben**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Citronensäure-Monohydrat, Natriumchlorid, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke.

**6.2 Inkompatibilitäten**

cellondan® Injektionslösung darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die Injektionslösung darf nicht im Autoklav sterilisiert werden.

Bei einer Verabreichung von Fluorouracil-haltigen Lösungen in einer Konzentration von größer als 0,8 mg Fluorouracil/ml kommt es zur Ausfällung von Ondansetron.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

Verdünnungen von cellondan® Injektionslösung mit Natriumchloridlösung 0,9%, Glucoselösung 5%, Mannitollösung 10%, Ringerlösung, Kaliumchlorid-/Natriumchloridlösung (0,3/0,9%) oder Kaliumchlorid-/Glucoselösung (0,3/5%) zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Infusionslösung sind bis zu 7 Tage bei Raumtemperatur oder im Kühlschrank physikalisch und chemisch stabil.

Aus mikrobiologischen Gründen sollen die Lösungen sofort verwendet werden. Werden

# cellondan<sup>®</sup> 4 mg Injektionslösung

# STADapharm

die Lösungen nicht sofort verwendet, liegen die Dauer der Aufbewahrung der gebrauchsfertigen Lösungen und die Aufbewahrungsbedingungen in der Verantwortung des Verbrauchers.

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasampullen

Originalpackung mit 5 Ampullen mit je 2 ml

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nach Anbruch der Ampullen Rest verwerfen.

## 7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH  
Stadastraße 2 – 18  
61118 Bad Vilbel  
Telefon: 06101 603-0  
Telefax: 06101 603-3888

## 8. Zulassungsnummer

58386.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:  
01. Juni 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
21. Januar 2013

## 10. Stand der Information

Juli 2017

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin