

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondansetron B. Braun 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene:

ondansetron cloridrato diidrato equivalente a 2 mg di ondansetron.

Ciascuna fiala di 2 ml contiene 4 mg di ondansetron.

Ciascuna fiala di 4 ml contiene 8 mg di ondansetron.

Eccipiente con effetti noti:

1 ml di soluzione per iniezione contiene 3,34 mg di sodio come sodio citrato diidrato e cloruro di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa, trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

- Prevenzione e trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia (CINV/RINV).
- Prevenzione e trattamento della nausea e del vomito postoperatori (PONV).

Popolazione pediatrica

- Gestione della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) in bambini in età uguale o superiore ai 6 mesi.
- Prevenzione e trattamento della nausea e del vomito postoperatori (PONV) in bambini di età uguale o superiore a 1 mese.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ondansetron è disponibile per l'utilizzo orale, parenterale e rettale per consentire una flessibilità nella via di somministrazione e nel dosaggio. Tuttavia, questo medicinale è per esclusivo uso endovenoso o intramuscolare.

Posologia

Nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia

Il potenziale emetogeno delle terapie antitumorali varia a seconda delle dosi e delle combinazioni dei regimi di chemioterapia e radioterapia utilizzati. La selezione del regime di dose deve essere determinata dalla gravità del problema emetogeno.

Adulti

L'intervallo di dose della soluzione iniettabile o per infusione di ondansetron è di 8-32 mg al giorno e deve essere selezionato come indicato di seguito.

Chemioterapia e radioterapia emetogene

La dose raccomandata per via endovenosa o intramuscolare di ondansetron è di 8 mg somministrati per iniezione lenta per un periodo non inferiore ai 30 secondi o per infusione di breve durata nell'arco dei 15 minuti immediatamente precedenti il trattamento.

Il trattamento orale o rettale è raccomandato come misura cautelativa contro l'emesi tardiva o prolungata dopo le prime 24 ore.

Chemioterapia altamente emetogena

I seguenti schemi di dose endovenosa o intramuscolare di ondansetrone sono ugualmente efficaci nell'arco delle prime 24 ore dalla chemioterapia:

- Ondansetrone può essere somministrato come una singola dose di 8 mg per iniezione endovenosa o intramuscolare lenta immediatamente prima della chemioterapia.
- Dosi superiori a 8 mg e fino a un massimo di 16 mg di ondansetrone possono essere diluite solo in 50--100 ml di soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9% w/v) o altro liquido per infusione compatibile (verificare la compatibilità con le soluzioni per infusione al paragrafo 6.6) e infuse in un periodo non inferiore a 15 minuti. Non deve essere somministrata una singola dose maggiore di 16 mg a causa dell'aumento dose-dipendente del rischio di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).
- Per la gestione della chemioterapia altamente emetogena può essere somministrata una dose di ondansetrone da 8 mg per iniezione endovenosa lenta per un periodo non inferiore ai 30 secondi oppure per iniezione intramuscolare o per infusione endovenosa di breve durata nell'arco di 15 minuti immediatamente prima della chemioterapia, seguita da due ulteriori dosi per via endovenosa o intramuscolare di 8 mg a distanza di non meno di quattro ore l'una dall'altra, o con infusione costante di 1 mg/ora per un periodo fino a 24 ore.

L'efficacia dell'ondansetrone nella chemioterapia altamente emetogena può essere incrementata con l'aggiunta di una singola dose endovenosa di desametasone sodio fosfato, 20 mg somministrati prima della chemioterapia.

Il trattamento orale o rettale è raccomandato per proteggere contro l'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore.

Popolazione pediatrica

CINV nei bambini di età uguale o superiore ai 6 mesi e adolescenti.

La dose per CINV può essere calcolata sulla base dell'area di superficie corporea (BSA) o del peso come nella tabella sottostante. Negli studi clinici pediatrici, l'ondansetrone è stato somministrato mediante infusione endovenosa diluito in 25-50 ml di soluzione fisiologica o altro fluido per infusione compatibile (vedere le istruzioni per l'uso e la manipolazione, paragrafo 6.6) e infuso in un periodo non inferiore a 15 minuti. La dose basata sul peso comporta dosi giornaliere totali più elevate se paragonata alla dose basata su BSA (paragrafi 4.4 e 5.1).

L'iniezione di ondansetrone deve essere diluita in glucosio 5% o in sodio cloruro 0,9% o in un altro fluido per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6) e infusa a livello endovenoso per non meno di 15 minuti. Non ci sono dati da studi clinici controllati sull'uso di ondansetrone nella prevenzione CINV ritardati o prolungati nei bambini.

Non ci sono dati da studi clinici controllati sull'uso di ondansetrone per la nausea e il vomito indotti dalla radioterapia nei bambini.

Dosaggio con BSA:

Ondansetrone deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia in una dose singola endovenosa di 5 mg/m². La dose endovenosa non deve superare 8 mg.

Il dosaggio orale può iniziare dodici ore dopo e può essere continuato fino a 5 giorni (Tabella 1).

La dose giornaliera totale non deve eccedere la dose per adulti di 32 mg.

Tabella 1: dosaggio basato su BSA per la chemioterapia - Bambini di età uguale o superiore a 6 mesi e adolescenti.

| BSA | Giorno 1 ^(a, b) | Giorni 2-6 ^(b) |
|---------------------|--|---|
| <0,6 m ² | 5 mg/m ² e.v. più 2 mg di formulazione liquida per uso orale dopo 12 ore. | 2 mg di formulazione liquida per uso orale ogni 12 ore. |
| ≥0,6 m ² | 5 mg/m ² e.v. più 4 mg di formulazione liquida per uso orale o compresse dopo 12 ore. | 4 mg di formulazione liquida per uso orale o compresse ogni 12 ore. |
| >1,2 m ² | 5 mg/m ² e.v. oppure 8 mg e.v. più 8 mg di formulazione liquida per uso orale o compresse | 8 mg di formulazione liquida per uso orale o compresse ogni 12 ore |

| | | |
|--|-------------|--|
| | dopo 12 ore | |
|--|-------------|--|

^aLa dose endovenosa non deve eccedere 8 mg.

^bLa dose giornaliera totale non deve eccedere 32 mg.

Dosaggio con peso corporeo:

Il dosaggio basato sul peso corporeo comporta dosi giornaliere più elevate se paragonato al dosaggio basato su BSA (paragrafi 4.4 e 5.1).

Ondansetrone deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia con singola dose endovenosa di 0,15 mg/kg. La dose endovenosa non deve eccedere 8 mg. Possono essere somministrate due ulteriori dosi endovenose a intervalli di 4 ore. La dose giornaliera totale non deve eccedere la dose per adulti di 32 mg.

Il dosaggio orale può iniziare dodici ore dopo e può essere continuato fino a 5 giorni (Tabella 2).

Tabella 2: Dosaggio per chemioterapia basato su peso corporeo - Bambini di età uguale o superiore a 6 mesi e adolescenti.

| Peso | Giorno 1 ^(a, b) | Giorni 2-6 ^(b) |
|-------------|--|--|
| ≤10 kg | fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg ogni 4 ore | 2 mg di formulazione liquida per uso orale ogni 12 ore |
| >10 kg | fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg ogni 4 ore | 4 mg di formulazione liquida per uso orale o compresse ogni 12 ore |

^aLa dose endovenosa non deve eccedere 8 mg.

^bLa dose giornaliera totale non deve eccedere 32 mg.

Pazienti anziani

Tutte le dosi endovenose devono essere diluite in 50-100 ml di soluzione fisiologica o altro fluido per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6) e infuse in un periodo di non meno di 15 minuti.

Nei pazienti di età compresa tra i 65 e i 74 anni può essere seguito lo schema di dose previsto per gli adulti.

Nei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni, l'iniziale dose endovenosa di ondansetrone non deve eccedere gli 8 mg. La dose iniziale di 8 mg può essere seguita da due ulteriori dosi endovenose da 8 mg, somministrate a non meno di quattro ore di distanza l'una dall'altra (vedere paragrafo 5.2). Fare riferimento anche al paragrafo 'Popolazioni Particolari'.

Nausea e vomito postoperatori (PONV):

Adulti

Prevenzione della PONV:

Per la prevenzione della PONV, la dose iniettabile raccomandata di ondansetrone è una dose singola da 4 mg mediante iniezione intramuscolare o endovenosa lenta, somministrata all'induzione dell'anestesia.

Trattamento della PONV stabilizzata

Per il trattamento della PONV stabilizzata si consiglia una singola dose di 4 mg somministrata mediante iniezione endovenosa lenta o intramuscolare.

Popolazione pediatrica: bambini di età ≥1 mese e adolescenti

- **Prevenzione della PONV**
Per la prevenzione della PONV nei pazienti pediatrici sottoposti a intervento chirurgico effettuato in anestesia generale, una singola dose di ondansetrone può essere somministrata mediante iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi) a una dose di 0,1 mg/kg fino a un massimo di 4 mg prima, durante o dopo l'induzione di anestesia.
- **Trattamento della PONV dopo la chirurgia**
Per il trattamento della PONV dopo la chirurgia nei pazienti pediatrici sottoposti a intervento effettuato in anestesia generale, una singola dose di ondansetrone può essere somministrata per iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi) a una dose di 0,1 mg/kg fino a un massimo di 4 mg.

Pazienti anziani

Vi è una limitata esperienza nell'uso di ondansetrone nella prevenzione e nel trattamento della PONV negli anziani. Tuttavia l'ondansetrone è ben tollerato dai pazienti nella fascia di età oltre i 65 anni sottoposti a chemioterapia.

Fare riferimento anche al paragrafo ‘Popolazioni Particolari’.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione della funzione renale

Non è necessaria alcuna variazione del dosaggio giornaliero, della frequenza o della via di somministrazione.

Pazienti con compromissione della funzione epatica

La clearance dell’ondansetrone è significativamente ridotta e l’emivita sierica significativamente prolungata nei soggetti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave. In tali pazienti non deve essere superata la dose totale giornaliera di 8 mg.

Pazienti portatori di insufficienti capacità metaboliche ossidative della sparteina/debrisoquina

L’emivita di eliminazione dell’ondansetrone non è modificata nei soggetti classificati con insufficienti capacità metaboliche ossidative della sparteina/debrisoquina. Pertanto in tali pazienti dosi ripetute determineranno livelli di esposizione al farmaco che non differiscono da quelli del resto della popolazione generale. Non sono quindi necessarie variazioni del dosaggio giornaliero o della frequenza della somministrazione.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso o intramuscolare

Per iniezione endovenosa o intramuscolare o per infusione endovenosa dopo la diluizione.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 **Controindicazioni**

- Ipersensibilità all’ondansetrone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Utilizzo concomitante con l’apomorfina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti che avevano manifestato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi dei recettori 5-HT₃.

Poiché è noto che l’ondansetrone aumenta il tempo di transito nell’intestino crasso, è opportuno monitorare i pazienti con segni di ostruzione intestinale subacuta dopo la somministrazione.

Gli eventi respiratori devono essere trattati sintomaticamente e i medici devono prestare particolare attenzione ad essi quali precursori di reazioni di ipersensibilità.

L’ondansetrone prolunga l’intervallo QT in maniera dose-dipendente (vedere Farmacologia clinica).

Inoltre, durante la fase post-marketing sono stati riportati casi di Torsione di Punta in pazienti trattati con ondansetrone. Evitare la somministrazione di ondansetrone nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo. Ondansetron deve essere somministrato con cautela nei pazienti che hanno o che possono sviluppare un prolungamento dell’intervallo QTc. Queste condizioni comprendono pazienti con alterazioni elettrolitiche, con insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia, o pazienti che assumono altri medicinali che portano al prolungamento del QT o ad alterazione degli elettroliti. (vedere paragrafo 4.5).

L’ipocaliemia e l’ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di ondansetrone.

Vi sono state segnalazioni *post-marketing* di pazienti con sindrome serotoninergica (tra cui stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) in seguito all’utilizzo concomitante di ondansetrone e altri medicinali serotoninergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI). Se il trattamento concomitante con ondansetrone e altri medicinali serotoninergici è clinicamente indicato, si raccomanda un’adeguata osservazione del paziente.

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico adenotonsillare, la prevenzione della nausea e del vomito con ondansetrone può mascherare un’emorragia occulta. Pertanto, tali pazienti devono essere seguiti attentamente dopo la somministrazione di ondansetrone.

Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici che ricevono ondansetrone con agenti chemioterapeutici epatotossici devono essere monitorati attentamente per funzione epatica compromessa.

CINV

Quando si calcola la dose sulla base di mg/kg e si somministrano tre dosi a intervalli di 4 ore, la dose giornaliera totale sarà più elevata rispetto a quando si somministra una singola dose da 5 mg/m² seguita da una dose orale. L'efficacia comparativa di questi due differenti regimi di dosaggio non è stata studiata in studi clinici. Il confronto tra studi clinici incrociati indica un'efficacia simile con entrambi i regimi (paragrafo 5.1).

Questo medicinale contiene 2,3 mmoli (o 53,5 mg) di sodio per una dose giornaliera massima di 32 mg. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta ad apporto controllato di sodio.

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non è dimostrato che l'ondansetrone induca o inibisca il metabolismo di altri medicinali comunemente somministrati in concomitanza con esso. Studi specifici hanno evidenziato che l'ondansetrone non interagisce con alcool, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadolo (metabolismo), morfina, lignocaina, propofol o tiopentale.

Tramadolo:

Il tramadolo esercita in parte i suoi effetti analgesici mediante un meccanismo dipendente dalla serotonina. Poiché l'ondansetrone è un antagonista del recettore 5HT₃, si sospetta un'influenza sul potenziale analgesico.

Inoltre, i dati provenienti da studi di piccole dimensioni indicano che l'ondansetrone può ridurre gli effetti analgesici del tramadolo.

Medicinali inibitori del citocromo P450:

L'ondansetrone è metabolizzato da diversi enzimi epatici del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. Data la molteplicità di enzimi metabolici in grado di metabolizzare l'ondansetrone, l'inibizione enzimatica o l'attività ridotta di un enzima (per esempio deficit genetico di CYP2D6) è normalmente compensata da altri enzimi e deve determinare alterazioni minime o non significative sulla clearance complessiva dell'ondansetrone o della dose necessaria.

Induttori del CYP3A4: nei pazienti sottoposti a trattamento con induttori potenti del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, e rifampicina), è stato riscontrato un incremento della clearance orale dell'ondansetrone e una diminuzione delle sue concentrazioni ematiche.

Medicinali che prolungano l'intervallo QT (ad es. antracicline):

L'utilizzo di ondansetrone in concomitanza con medicinali che prolungano l'intervallo QT può determinare un ulteriore prolungamento dell'intervallo QT. L'utilizzo di ondansetrone in concomitanza con medicinali cardiossici, ad es. antracicline come doxorubicina, daunorubicina o trastuzumab, antibiotici (come eritromicina o ketoconazolo), antiaritmici (come amiodarone) e beta-bloccanti (come atenololo o timololo) può aumentare il rischio di aritmie (paragrafo 4.4).

Medicinali serotoninergici (inclusi SSRI e SNRI)

Vi sono state segnalazioni *post-marketing* descrittive di pazienti con sindrome serotoninergica (tra cui stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) in seguito all'utilizzo concomitante di ondansetrone e altri medicinali serotoninergici (inclusi SSRI e SNRI). (Vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Apomorfina

Sulla base delle segnalazioni di ipotensione profonda e perdita di coscienza quando ondansetrone è stato somministrato con apomorfina cloridrato, l'utilizzo concomitante con l'apomorfina è controindicato.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

La sicurezza dell'uso di ondansetrone durante la gravidanza umana non è stata stabilita.

La valutazione degli studi sperimentali sull'animale non indica la presenza di effetti nocivi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sulla gestazione, sul parto o sullo sviluppo pre- e post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, gli studi condotti sull'animale non sono sempre indicativi di una risposta nei soggetti umani. L'utilizzo dell'ondansetrone durante la gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

I test hanno rivelato che l'ondansetrone passa nel latte degli animali che allattano (si veda il paragrafo 5.3). Si raccomanda, pertanto, che le donne sottoposte a trattamento a base di ondansetrone non allattino.

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nei test psicomotori, l'ondansetrone non compromette la performance né causa sedazione. Non si prevedono effetti nocivi su tali attività dalla farmacologia dell'ondansetrone.

Pertanto, Ondansetron B. Braun 2 mg/ml non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 **Effetti indesiderati**

Qui di seguito viene riportata la classificazione della loro frequenza:

Molto comune: ($\geq 1/10$);

Comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto raro: ($< 1/10.000$)

non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni sono stati in genere determinati a partire dai dati degli studi clinici ottenuti con il medicinale *originator*. In essi, l'incidenza del placebo è stata tenuta in considerazione. Gli eventi rari e molto rari sono stati in genere determinati dai dati *post-marketing* spontanei ottenuti per il medicinale *originator*.

Le seguenti frequenze sono stimate alle dosi standard raccomandate di ondansetrone.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni di ipersensibilità immediata, a volte gravi, inclusa anafilassi. L'anafilassi può essere fatale.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Mal di testa.

Non comune: Movimenti involontari quali reazioni extrapiramidali, ad es. crisi oculogire / reazioni diatoniche e discinesia senza dimostrazione definitiva di sequele cliniche persistenti, e sono state segnalate convulsioni (per esempio spasmi epilettici), sebbene non vi sia alcun meccanismo farmacologico a supporto del fatto che l'ondansetrone determini tali effetti.

Raro: Vertigini durante l'infusione endovenosa rapida.

Disturbi psichiatrici

Molto raro: Depressione.

Patologie dell'occhio:

Raro: Disturbi visivi transitori (per esempio visione offuscata) per lo più durante la somministrazione endovenosa rapida.

Molto raro: Cecità transitoria per lo più durante la somministrazione endovenosa. La maggior parte dei casi di cecità riportati si sono risolti entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto agenti chemioterapici incluso il cisplatino. Alcuni dei casi di cecità transitoria riportati avevano un'origine corticale.

Patologie cardiache:

Non comune: Dolore toracico, con o senza depressione del segmento ST, aritmie cardiache e bradicardia. Le aritmie cardiache possono essere fatali in casi individuali.

Raro: Prolungamento dell'intervallo QT (incluse torsioni di punta).

Patologie vascolari

Comune: Sensazione di arrossamento o calore.

Non comune: Ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Singhiozzo.

Patologie gastrointestinali

Comune: E' noto che l'ondansetrone aumenta il tempo di transito nell'intestino crasso e può causare stitichezza in alcuni pazienti.

Patologie epatobiliari

Non comune: Sono stati osservati aumenti asintomatici dei test di funzionalità epatica. Queste reazioni sono state osservate frequentemente nei pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Reazioni d'ipersensibilità attorno al sito di iniezione (per esempio rash, orticaria, prurito)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Reazioni locali al sito di iniezione endovenoso.

Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi nei bambini e adolescenti era paragonabile a quello osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio / rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'esperienza clinica riguardo al sovradosaggio con ondansetrone è ridotta. Nella maggior parte dei casi i sintomi erano simili a quelli già riportati nei pazienti che assumevano le dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni segnalate includono: disturbi visivi, stipsi grave, ipotensione e un episodio vasovagale con blocco AV transitorio di secondo grado. In ogni caso, tali eventi si sono risolti completamente.

L'ondansetrone prolunga l'intervallo QT in maniera dose-dipendente. Il monitoraggio ECG è raccomandato nei casi di sovradosaggio.

Popolazione pediatrica

Sono stati segnalati casi pediatrici compatibili con la sindrome serotoninergica dopo sovradosaggi orali involontari di ondansetrone (ingestione superiore stimata di 4 mg/kg) in lattanti e bambini da 12 mesi a 2 anni di età.

Trattamento

Non vi sono antidoti specifici per il sovradosaggio di ondansetrone. Pertanto, in caso di sospetto sovradosaggio, è opportuno somministrare una terapia sintomatica e di sostegno a seconda delle necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5HT₃),

codice ATC: A04AA01

Meccanismo d'azione

L'ondansetrone è un potente antagonista, altamente selettivo, dei recettori della 5-idrossitriptamina-3 (5HT₃).

L'esatto meccanismo d'azione nel controllo della nausea e del vomito non è ancora noto. Gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare il rilascio dei 5HT nell'intestino tenue scatenando il

riflesso del vomito mediante attivazione delle afferenze vagali attraverso i recettori 5HT₃. L'ondansetrone è in grado di inibire tale riflesso. Inoltre, l'attivazione delle afferenze vagali può anche determinare un rilascio di 5HT nell'area postrema, situata sul pavimento del quarto ventricolo, il che può anche favorire l'emesi attraverso un meccanismo centrale. Pertanto, l'effetto dell'ondansetrone nella gestione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e da radioterapia è probabilmente dovuto all'antagonismo dei recettori 5HT₃ sui neuroni situati sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico. I meccanismi d'azione nella nausea e nel vomito postoperatori non sono noti ma possono essere coinvolti percorsi comuni alla nausea e al vomito indotti dagli agenti citotossici. L'ondansetrone non modifica le concentrazioni plasmatiche di prolattina.

Effetti farmacodinamici

Il ruolo dell'ondansetrone nel trattamento dell'emesi indotta da oppiacei non è stato ancora definito.

L'effetto di ondansetrone sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio crossover in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e con farmaco attivo (moxifloxacina), condotto su 58 donne e uomini adulti sani. Le dosi di ondansetrone incluse erano pari a 8 e 32 mg infusi per via endovenosa in almeno 15 minuti. Alla dose testata più elevata pari a 32 mg, la differenza media massima (limite superiore dell'IC 90%) dell'intervallo QTcF rispetto a placebo dopo la correzione della baseline era 19.6 (21.5) millisecondi. Alla più bassa dose testata pari a 8 mg, la differenza media massima (limite superiore dell'IC 90%) di QTcF rispetto al placebo dopo la correzione della baseline era di 5.8 (7.8) millisecondi. In questo studio, non ci sono state misurazioni di QTcF maggiori di 480 millisecondi e non ci sono stati prolungamenti nel QTcF maggiori di 60 millisecondi. Negli intervalli PR e QRS misurati elettrograficamente non sono stati osservati cambiamenti significativi.

Popolazione pediatrica

CINV

L'efficacia di ondansetrone nel controllo di emesi e nausea indotte da chemioterapia per cancro è stata valutata in uno studio randomizzato in doppio cieco in 415 pazienti di età da 1 a 18 anni (S3AB3006). Nei giorni della chemioterapia, i pazienti ricevevano o ondansetrone 5 mg/m² in endovena + ondansetrone 4 mg oralmente dopo 8-12 ore o ondansetrone 0,45 mg/kg in endovena + placebo oralmente dopo 8-12 ore. Il completo controllo dell'emesi nel giorno peggiore di chemioterapia era del 49% (5 mg/m² in endovena + ondansetrone 4 mg oralmente) e 41% (0,45 mg/kg in endovena + placebo oralmente). Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi ricevevano 4 mg di ondansetrone liquido orale due volte al giorno per 3 giorni. Non vi era alcuna differenza nell'incidenza complessiva o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

Uno studio placebo-controllato randomizzato a doppio cieco (S3AB4003) in 438 pazienti di età da 1 anno a 17 anni ha dimostrato il completo controllo dell'emesi nel giorno peggiore di chemioterapia nel:

- 73% dei pazienti quando ondansetrone era somministrato per via endovenosa a una dose di 5 mg/m² sempre per via endovenosa insieme a 2-4 mg di dexametasone per via orale;
- 71% dei pazienti quando ondansetrone era somministrato come liquido orale a una dose di 8 mg + 2-4 mg di dexametasone per via orale nei giorni di chemioterapia.

Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi ricevevano 4 mg di ondansetrone liquido orale due volte al giorno per 2 giorni.

Non vi era alcuna differenza nell'incidenza complessiva o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

L'efficacia di ondansetrone in 75 bambini di età tra 6 e 48 mesi è stata studiata in uno studio open-label, non comparativo a braccio singolo (S3A40320). Tutti i bambini ricevevano tre dosi da 0,15 mg/kg di ondansetrone per via endovenosa, somministrate 30 minuti prima di iniziare la chemioterapia e poi ogni quattro e otto ore dalla prima dose.

Il controllo completo dell'emesi era raggiunto nel 56% dei pazienti.

Un altro studio open-label, non comparativo a braccio singolo (S3A239) ha studiato l'efficacia di una dose endovenosa di 0,15 mg/kg di ondansetrone seguita da due dosi orali di ondansetrone da 4 mg per bambini di età inferiore ai 12 anni e 8 mg per bambini di età superiore o uguale ai 12 anni (numero totale di bambini =28). Il controllo completo dell'emesi era raggiunto nel 42% dei pazienti.

PONV

L'efficacia di una singola dose di ondansetrona nella prevenzione di nausea e vomito post-operatorio è stata studiata in uno studio placebo-controllato randomizzato a doppio cieco in 670 bambini di età tra 1 e 24 mesi (età post-concepimento uguale o superiore a 44 settimane, peso uguale o superiore a 3 kg). Ai soggetti inclusi sono stati programmati interventi chirurgici elettivi in anestesia generale ed avevano lo stato ASA uguale o inferiore a III. Una singola dose di ondansetrona da 0,1 mg/kg era somministrata entro cinque minuti dopo l'induzione dell'anestesia.

La proporzione dei soggetti che hanno avuto esperienza almeno di un episodio emetico durante il periodo di valutazione di 24 ore (ITT) era più grande per pazienti sotto placebo che per quelli che ricevevano ondansetrona (28% contro 11%, $p < 0,0001$).

Quattro studi placebo-controllati a doppio cieco, sono stati effettuati in 1469 pazienti maschi e femmine (dai 2 ai 12 anni di età) che dovevano sottoporsi ad anestesia generale. I pazienti erano randomizzati o a dosi singole endovenose di ondansetrona (0,1 mg/kg per pazienti pediatrici con peso pari o inferiore a 40 kg, 4 mg per pazienti pediatrici con peso superiore a 40 kg; numero dei pazienti =735) o placebo (numero dei pazienti =734). Il farmaco durante lo studio veniva somministrato almeno per 30 secondi, immediatamente prima o successivamente l'induzione dell'anestesia. Ondansetrona era significativamente più efficace del placebo nel prevenire nausea e vomito. I risultati di questi studi sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 Prevenzione e trattamento di PONV nei Pazienti Pediatrici - Risposta al trattamento nel corso di 24 ore.

| Studio | Endpoint | Ondansetron % | Placebo % | p valore |
|--------|-----------|---------------|-----------|--------------|
| S3A380 | CR | 68 | 39 | $\leq 0,001$ |
| S3GT09 | CR | 61 | 35 | $\leq 0,001$ |
| S3A381 | CR | 53 | 17 | $\leq 0,001$ |
| S3GT11 | no nausea | 64 | 51 | 0,004 |
| S3GT11 | no emesi | 60 | 47 | 0,004 |

CR = nessun episodio di emesi, soccorso medico o sospensione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dell'ondansetrona rimangono invariate per le dosi ripetute.

Non è stata stabilita una correlazione diretta tra le concentrazioni nel plasma e l'effetto antiemetico.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, l'ondansetrona è assorbita passivamente e in modo completo dal tratto gastrointestinale e subisce un metabolismo di primo passaggio (la biodisponibilità è pari al 60% circa). Le concentrazioni plasmatiche di picco di circa 30 ng/ml vengono raggiunte in circa 1,5 ore dopo una dose da 8 mg. Per dosi superiori a 8 mg l'aumento dell'esposizione sistemica all'ondansetrona al crescere della dose è maggiore rispetto alla media; ciò può riflettere una riduzione nel metabolismo di primo passaggio a dosi orali maggiori. La biodisponibilità, dopo somministrazione orale, è leggermente incrementata dalla presenza di cibo, ma non è influenzata dagli antiacidi.

L'infusione endovenosa di 4 mg di ondansetrona, di durata non inferiore a 5 minuti determina concentrazioni plasmatiche di picco di circa 65 ng/ml. Dopo somministrazione intramuscolare di ondansetrona, si raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco pari a circa 25 ng/ml entro 10 minuti dall'iniezione.

Distribuzione

La distribuzione dell'ondansetrona dopo somministrazione orale, intramuscolare (IM) o endovenosa (EV), è simile, con un volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 140 litri. Dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare si ottiene un'uguale esposizione sistemica.

Il legame con le proteine è moderato (70-76%).

Biotrasformazione

L'ondansetrona è eliminata dalla circolazione sistemica principalmente mediante il metabolismo epatico attraverso vie enzimatiche multiple. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (polimorfismo della debrisoquina) non ha effetti sulla farmacocinetica dell'ondansetrona.

Eliminazione

Meno del 5% della dose assorbita viene escreta imm modificata nelle urine. L'emivita terminale è di circa 3 ore.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Bambini e Adolescenti (di età compresa tra 1 mese e 17 anni)

Nei pazienti pediatrici di età da 1 a 4 mesi (n=19) sottoposti ad intervento chirurgico, la clearance normalizzata al peso era approssimativamente più bassa del 30% che nei pazienti di età da 5 a 24 mesi (n=22), ma paragonabile ai pazienti di età tra 3 e 12 anni. L'emivita nella popolazione di pazienti di età tra 1 e 4 mesi era riportata a una media di 6,7 ore paragonata a 2,9 ore per pazienti della fascia di età dai 5 ai 24 mesi e dai 3 ai 12 anni. Le differenze nei parametri di farmacocinetica nella popolazione di pazienti tra 1 e 4 mesi possono essere spiegate in parte dalla percentuale più elevata di acqua nel corpo dei neonati e negli infanti e da un volume più elevato di distribuzione per farmaci solubili in acqua come ondansetrone.

Nei pazienti pediatrici di età tra 3 e 12 anni sottoposti a intervento chirurgico elettivo in anestesia generale, i valori assoluti sia per la clearance e per il volume di distribuzione di ondansetrone erano ridotti se confrontati con i valori dei pazienti adulti. Entrambi i parametri sono aumentati in modo lineare con il peso e dai 12 anni di età, i valori si avvicinavano a quelli dei giovani adulti. Quando i valori della clearance e del volume di distribuzione sono stati normalizzati in base al peso corporeo, i valori di questi parametri erano simili tra popolazioni di gruppi di età differenti. L'uso di un dosaggio basato sul peso compensa i cambiamenti correlati all'età ed è efficace nel normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

L'analisi farmacocinetica della popolazione è stata effettuata su 428 soggetti (pazienti con cancro, pazienti sottoposti a intervento chirurgico e volontari sani) con età tra 1 mese e 44 anni a seguito della somministrazione endovenosa di ondansetrone. Sulla base di questa analisi, l'esposizione sistemica (AUC) di ondansetrone successivamente al dosaggio orale o endovenoso nei bambini e adolescenti era comparabile agli adulti, con l'eccezione di neonati di età tra 1 e 4 mesi. Il volume era correlato all'età ed era più basso negli adulti che nei neonati e nei bambini. La clearance era correlata al peso, ma non all'età con l'eccezione di neonati tra 1 e 4 mesi. È difficile concludere se c'è stata una riduzione ulteriore nella clearance correlata all'età nei neonati tra 1 e 4 mesi o semplicemente inerente alla variabilità causata dal numero basso di soggetti studiati in questo gruppo di età. Poiché i pazienti con età inferiore a 6 mesi riceveranno solo una singola dose in PONV una clearance ridotta non è probabile che sia clinicamente rilevante.

Pazienti anziani:

Studi iniziali di fase I condotti in volontari sani anziani hanno mostrato una leggera diminuzione associata all'età nella clearance e un aumento nell'emivita dell'ondansetrone. Tuttavia, un'ampia variabilità inter-soggetto ha comportato una notevole sovrapposizione dei parametri farmacocinetici tra i soggetti giovani (<65 anni di età) e quelli anziani (≥65 anni di età) e non sono state osservate differenze complessive nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti oncologici giovani o anziani reclutati in studi clinici sulla CINV per supportare una diversa raccomandazione di dosaggio per i pazienti anziani.

Sulla base di più recenti modelli delle concentrazioni plasmatiche di ondansetrone e della risposta all'esposizione si prevede un maggiore effetto sul QTcF nei pazienti di età ≥75 anni rispetto ai giovani adulti.

Informazioni specifiche sul dosaggio sono fornite per i pazienti di età superiore ai 65 anni e superiore ai 75 anni (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione della funzione renale

Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina 15-60 ml/min), sia la clearance sistemica che il volume di distribuzione sono ridotti dopo somministrazione endovenosa di ondansetrone, risultante in un leggero, ma clinicamente significativo, aumento dell'eliminazione dell'emivita (5.4 ore). Uno studio in pazienti con grave compromissione renale che richiedono regolari emodialisi (studi tra dialisi) dimostrano che la farmacocinetica dell'ondansetrone è essenzialmente non modificata dopo somministrazione endovenosa.

Compromissione della funzione epatica

Dopo somministrazione orale, endovenosa o intramuscolare nei pazienti con insufficienza epatica di grado severo, la clearance sistemica dell'ondansetrone è risultata marcatamente ridotta con l'emivita di eliminazione prolungata (15-32 h) e una biodisponibilità orale prossima al 100%, dovuta a un metabolismo presistemico ridotto.

Differenze tra i sessi

Sono state evidenziate differenze tra i sessi nella disponibilità di ondansetrone: le donne presentano una velocità e un'entità maggiore di assorbimento dopo somministrazione orale e una clearance sistemica e un volume di distribuzione ridotti (in base al peso corporeo).

5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

L'ondansetrone e i suoi metaboliti si accumulano nel latte dei ratti e la proporzione latte/plasma è pari a 5.2:1.

Uno studio condotto su canali ionici cardiaci umani clonati ha evidenziato che l'ondansetrone può influire sulla ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali del potassio HERG. La rilevanza clinica di tali evidenze non è chiara.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1 **Elenco degli eccipienti**

Cloruro di sodio.

Sodio citrato diidrato.

Acido citrico monoidrato.

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 **Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 **Periodo di validità**

Non aperto

Fiala di vetro da 2 ml: 36 mesi.

Fiala di vetro da 4 ml: 24 mesi.

Fiale in polietilene (LDPE): 24 mesi

Iniezione:

Una volta aperto, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Infusione

La stabilità chimico-fisica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a 25°C con le soluzioni fornite nel paragrafo 6.6.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'impiego e le condizioni prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e in genere non devono essere superiori a 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

Le soluzioni diluite devono essere conservate al riparo dalla luce.

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare le fiale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Fiale in polietilene (LDPE): non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Fiale di vetro: questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per la conservazione del medicinale diluito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Fiala di vetro tipo I trasparente, contenente 2 ml, 4 ml.

Fornita in confezioni da: 5x2 ml, 10x2 ml.

5x4 ml, 10x4 ml.

Fiala in polietilene (LDPE), contenente 4 ml.

Fornita in confezione da: 20x4 ml.

Le fiale in LDPE sono progettate espressamente per adattarsi alle siringhe Luer e ai Luer Lock.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo monouso. Dopo l'uso smaltire il contenitore e qualsiasi contenuto non utilizzato.

La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell'uso (anche dopo la diluizione). Si devono utilizzare solo soluzioni trasparenti e incolori, praticamente prive di particelle.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Diluizione

Ondansetrone 2 mg/ml può essere diluito con le seguenti soluzioni per infusione a concentrazioni di ondansetrone indicate nel paragrafo 4.2:

Soluzione Cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9% w/v),.

Soluzione Glucosio 50 mg/ml (5% w/v),.

Soluzione Mannitolo 100 mg/ml (10% w/v),.

Soluzione di Ringer lattato.

Nota:

La soluzione iniettabile non deve essere sterilizzata in autoclave!

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG

Carl Braun Strasse 1

34212 Melsungen

Germania

Casella postale:

34209 Melsungen, Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 mg/ml soluzione iniettabile 5 fiale di vetro da 2 ml A.I.C. n. 038128017

2 mg/ml soluzione iniettabile 10 fiale di vetro da 2 ml A.I.C. n. 038128029

2 mg/ml soluzione iniettabile 5 fiale di vetro da 4 ml A.I.C. n. 038128031

2 mg/ml soluzione iniettabile 10 fiale di vetro da 4 ml A.I.C. n. 038128043

2 mg/ml soluzione iniettabile 20 fiale in LDPE da 4 ml A.I.C. n. 038128056

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25/11 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondansetron B. Braun 0,08 mg/ml soluzione per infusione

Ondansetron B. Braun 0,16 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ondansetron B. Braun 0,08 mg/ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione per infusione contiene 0,08 mg di ondansetrone (come cloridrato diidrato).

Ciascun flacone con 100 ml contiene 8 mg di ondansetrone.

Ondansetron B. Braun 0,16 mg/ml soluzione per infusione

1 ml di soluzione per infusione contiene 0,16 mg di ondansetrone (come cloridrato diidrato).

Ciascun flacone con 50 ml contiene 8 mg di ondansetrone.

Eccipiente con effetti noti:

1 ml di soluzione per infusione contiene 3,57 mg di sodio come sodio citrato diidrato e cloruro di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione acquosa, trasparente e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

- Prevenzione e trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia (CINV/RINV).
- Prevenzione e trattamento della nausea e del vomito postoperatori (PONV).

Popolazione pediatrica

- Gestione della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) in bambini in età uguale o superiore ai 6 mesi.
- Prevenzione e trattamento della nausea e del vomito postoperatori (PONV) in bambini di età uguale o superiore a 1 mese.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ondansetrone è disponibile per uso orale, parenterale e rettale per consentire una flessibilità nella via di somministrazione e nel dosaggio. Tuttavia, questo medicinale è per esclusivo uso endovenoso.

Posologia

Nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia

Il potenziale emetogeno delle terapie antitumorali varia a seconda delle dosi e delle combinazioni dei regimi di chemioterapia e radioterapia utilizzati. La selezione del regime di dose deve essere determinata dalla gravità del problema emetogeno.

Adulti

L'intervallo di dose della soluzione per infusione di ondansetrone è di 8-32 mg al giorno e deve essere selezionato come indicato di seguito.

Chemioterapia e radioterapia emetogene

La dose raccomandata di ondansetrone è di 8 mg somministrati per infusione endovenosa nell'arco dei 15 minuti immediatamente precedenti il trattamento

Il trattamento orale o rettale è raccomandato come misura cautelativa contro l'emesi tardiva o prolungata dopo le prime 24 ore.

Chemioterapia altamente emetogena

I seguenti schemi di dose endovenosa o intramuscolare di ondansetrone sono ugualmente efficaci nell'arco delle prime 24 ore dalla chemioterapia:

- Ondansetrone può essere somministrato come una singola dose di 8 mg per infusione endovenosa nell'arco di 15 minuti immediatamente prima della chemioterapia.
- Dosi superiori a 8 mg e fino a un massimo di 16 mg di ondansetrone possono essere infuse solo in un periodo non inferiore a 15 minuti. Non deve essere somministrata una singola dose maggiore di 16 mg a causa dell'aumento dose-dipendente del rischio di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).
- Per la gestione della chemioterapia altamente emetogena può essere somministrata una dose di ondansetrone da 8 mg per infusione endovenosa di breve durata nell'arco di 15 minuti immediatamente prima della chemioterapia, seguita da due ulteriori dosi per via endovenosa di 8 mg a distanza di non meno di quattro ore l'una dall'altra, o con infusione costante di 1 mg/ora per un periodo fino a 24 ore.

L'efficacia dell'ondansetrone nella chemioterapia altamente emetogena può essere incrementata con l'aggiunta di una singola dose endovenosa di desametasone sodio fosfato, 20 mg somministrati prima della chemioterapia.

Il trattamento orale o rettale è raccomandato per proteggere contro l'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore.

Popolazione pediatrica: CINV nei bambini di età uguale o superiore ai 6 mesi e adolescenti

La dose per CINV può essere calcolata sulla base dell'area di superficie corporea (BSA) o del peso come nella tabella sottostante. Negli studi clinici pediatrici, l'ondansetrone è stato somministrato mediante infusione endovenosa diluito in 25-50 ml di soluzione fisiologica o altro fluido per infusione compatibile e infuso in un periodo non inferiore a 15 minuti. Questo medicinale rappresenta già una formulazione di ondansetrone diluita pronta per l'uso, pertanto non è necessaria l'ulteriore diluizione. La dose basata sul peso comporta dosi giornaliere totali più elevate se paragonata alla dose basata su BSA (paragrafi 4.4 e 5.1).

La soluzione per infusione di ondansetrone deve essere infusa per via endovenosa in un periodo non inferiore a 15 minuti.

Non ci sono dati da studi clinici controllati sull'uso di ondansetrone nella prevenzione CINV ritardati o prolungati nei bambini.

Non ci sono dati da studi clinici controllati sull'uso di ondansetrone per la nausea e il vomito indotti dalla radioterapia nei bambini.

Dosaggio con BSA:

Ondansetrone deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia in una dose singola endovenosa di 5 mg/m². La dose endovenosa non deve superare 8 mg.

Il dosaggio orale può iniziare dodici ore dopo e può essere continuato fino a 5 giorni (Tabella 1).
La dose giornaliera totale non deve eccedere la dose per adulti di 32 mg.

Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 1: dosaggio basato su BSA per la chemioterapia - Bambini di età uguale o superiore a 6 mesi e adolescenti.

| BSA | Giorno 1 ^(a, b) | Giorni 2-6 ^(b) |
|---------------------|---|--|
| <0,6 m ² | 5 mg/m ² e.v. più 2 mg di liquido orale dopo 12 ore. | 2 mg di liquido orale ogni 12 ore. |
| ≥0,6 m ² | 5 mg/m ² e.v. più 4 mg di liquido orale o compresse dopo 12 ore. | 4 mg di liquido orale o compresse ogni 12 ore. |
| >1,2 m ² | 5 mg/m ² e.v. oppure 8 mg e.v. più 8 mg di liquido orale o compresse dopo 12 ore | 8 mg di liquido orale o compresse ogni 12 ore |

^a La dose endovenosa non deve eccedere 8 mg.

^b Le dosi giornaliere totali non devono eccedere 32 mg.

Dosaggio con peso corporeo:

Il dosaggio basato sul peso corporeo comporta dosi giornaliere più elevate se paragonato al dosaggio basato su BSA (paragrafi 4.4 e 5.1).

Ondansetrone deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia con singola dose endovenosa di 0,15 mg/kg. La dose endovenosa non deve eccedere 8 mg. Possono essere somministrate due ulteriori dosi endovenose a intervalli di 4 ore.

La dose giornaliera totale non deve eccedere la dose per adulti di 32 mg.

Il dosaggio orale può iniziare dodici ore dopo e può essere continuato fino a 5 giorni (Tabella 2).

Tabella 2: Dosaggio per chemioterapia basato su peso corporeo - Bambini di età uguale o superiore a 6 mesi e adolescenti.

| Peso | Giorno 1 ^(a, b) | Giorni 2-6 ^(b) |
|--------|--|---|
| ≤10 kg | fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg ogni 4 ore | 2 mg di liquido orale ogni 12 ore |
| >10 kg | fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg ogni 4 ore | 4 mg di liquido orale o compresse ogni 12 ore |

^a La dose endovenosa non deve eccedere 8 mg.

^b La dose giornaliera totale non deve eccedere 32 mg.

Pazienti anziani

Tutte le dosi endovenose devono essere infuse in un periodo di non meno di 15 minuti. **Nei pazienti di età compresa tra i 65 e i 74 anni** può essere seguito lo schema di dose previsto per gli adulti.

Nei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni, l'iniziale dose endovenosa di ondansetrone non deve eccedere gli 8 mg. La dose iniziale di 8 mg può essere seguita da due ulteriori dosi endovenose da 8 mg, somministrate a non meno di quattro ore di distanza l'una dall'altra (vedere paragrafo 5.2). Fare riferimento anche al paragrafo 'Popolazioni Particolari'.

Nausea e vomito postoperatori (PONV):

Adulti

Prevenzione della PONV:

Per la prevenzione della PONV, la dose raccomandata di ondansetrone per infusione è una dose singola da 4 mg mediante infusione endovenosa di breve durata, somministrata all'induzione dell'anestesia.

Trattamento della PONV stabilizzata

Per il trattamento della PONV stabilizzata si raccomanda una singola dose di 4 mg somministrata mediante infusione endovenosa di breve durata.

Popolazione pediatrica: bambini di età ≥1 mese e adolescenti

Ondansetrone per infusione deve essere infuso per via endovenosa in un periodo non inferiore a 15 minuti.

- Prevenzione della PONV

Per la prevenzione della PONV nei pazienti pediatrici sottoposti a intervento chirurgico effettuato in anestesia generale, una singola dose di ondansetrone può essere somministrata mediante infusione endovenosa di breve durata a una dose di 0,1 mg/kg fino a un massimo di 4 mg prima, durante o dopo l'induzione di anestesia.

- **Trattamento della PONV dopo la chirurgia**

Per il trattamento della PONV nei pazienti pediatrici sottoposti a intervento effettuato in anestesia generale, una singola dose di ondansetrone può essere somministrata per infusione endovenosa di breve durata a una dose di 0,1 mg/kg fino a un massimo di 4 mg.

Pazienti anziani

Vi è una limitata esperienza nell'uso di ondansetrone nella prevenzione e nel trattamento della PONV negli anziani. Tuttavia l'ondansetrone è ben tollerato dai pazienti nella fascia di età oltre i 65 anni sottoposti a chemioterapia.

Fare riferimento anche al paragrafo 'Popolazioni Particolari'.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione della funzione renale

Non è necessaria alcuna variazione del dosaggio giornaliero, della frequenza o della via di somministrazione.

Pazienti con compromissione della funzione epatica

La clearance dell'ondansetrone è significativamente ridotta e l'emivita sierica significativamente prolungata nei soggetti con compromissione della funzionalità epatica da moderata a grave. In tali pazienti non deve essere superata la dose totale giornaliera di 8 mg.

Pazienti portatori di insufficienti capacità metaboliche ossidative della sparteina/debrisochina

L'emivita di eliminazione dell'ondansetrone non è modificata nei soggetti classificati come metabolizzatori lenti della sparteina/debrisochina. Pertanto in tali pazienti dosi ripetute determineranno livelli di esposizione che non differiscono da quelli del resto della popolazione generale. Non sono quindi necessarie variazioni del dosaggio giornaliero o della frequenza della somministrazione.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'ondansetrone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Utilizzo concomitante con l'apomorfina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti che avevano manifestato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi dei recettori 5-HT₃.

Gli eventi respiratori devono essere trattati sintomaticamente e i medici devono prestare particolare attenzione ad essi quali precursori di reazioni di ipersensibilità.

L'ondansetrone prolunga l'intervallo QT in maniera dose-dipendente (vedere Farmacologia clinica).

Inoltre, durante la fase post-marketing sono stati riportati casi di Torsione di Punta in pazienti trattati con ondansetrone. Evitare la somministrazione di ondansetrone nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo. Ondansetrone deve essere somministrato con cautela nei pazienti che hanno o che possono sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc, inclusi pazienti con alterazioni elettrolitiche, con insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia, o pazienti che assumono altri

medicinali che portano al prolungamento del QT o ad alterazione degli elettroliti (vedere paragrafo 4.5).

L'ipocaliemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di ondansetrone.

Vi sono state segnalazioni *post-marketing* di pazienti con sindrome serotoninergica (tra cui stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) in seguito all'utilizzo concomitante di ondansetrone e altri medicinali serotoninergici (inclusi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI). Se il trattamento concomitante con ondansetrone e altri medicinali serotoninergici è clinicamente indicato, si raccomanda un'adeguata osservazione del paziente.

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico adenotonsillare, la prevenzione della nausea e del vomito con ondansetrone può mascherare un'emorragia occulta. Pertanto, tali pazienti devono essere seguiti attentamente dopo la somministrazione di ondansetrone.

Poiché è noto che l'ondansetrone aumenta il tempo di transito nell'intestino crasso, è opportuno monitorare i pazienti con segni di ostruzione intestinale subacuta dopo la somministrazione.

Ondansetron B. Braun 0,08 mg/ml soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 62,4 mmol (o 1428 mg) di sodio per dose massima giornaliera di 32 mg. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Ondansetron B. Braun 0,16 mg/ml soluzione per infusione

Questo medicinale contiene 31,2 mmol (o 714 mg) di sodio per dose massima giornaliera di 32 mg. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici che ricevono ondansetrone con agenti chemioterapici epatotossici devono essere monitorati attentamente per funzione epatica compromessa.

Nausea e vomito indotti da chemioterapia:

Quando si calcola la dose sulla base di mg/kg e si somministrano tre dosi a intervalli di 4 ore, la dose giornaliera totale sarà più elevata rispetto a quando si somministra una singola dose da 5 mg/m² seguita da una dose orale. L'efficacia comparativa di questi due differenti regimi di dosaggio non è stata studiata in studi clinici. Il confronto tra studi clinici incrociati indica un'efficacia simile con entrambi i regimi (paragrafo 5.1).

4.5 **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non è dimostrato che l'ondansetrone induca o inibisca il metabolismo di altri medicinali comunemente somministrati in concomitanza con esso.

Studi specifici hanno evidenziato che l'ondansetrone non interagisce con

- alcool,
- temazepam,
- furosemide,
- alfentanil,
- tramadolo (metabolismo),
- morfina,
- lignocaina,
- propofol o
- tiopentale.

Tramadolo:

Il tramadolo esercita in parte i suoi effetti analgesici mediante un meccanismo dipendente dalla serotonina. Poiché l'ondansetrone è un antagonista del recettore 5-HT₃, si sospetta un'influenza sul potenziale analgesico.

Inoltre, i dati provenienti da studi di piccole dimensioni indicano che l'ondansetrone può ridurre gli effetti analgesici del tramadolo.

Principi attivi inibitori del citocromo P-450

L'ondansetrone è metabolizzato da diversi enzimi epatici del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. Data la molteplicità di enzimi metabolici in grado di metabolizzare l'ondansetrone, l'inibizione enzimatica o l'attività ridotta di un enzima (per esempio deficit genetico di CYP2D6) è normalmente compensata da altri enzimi e deve determinare alterazioni minime o non significative sulla clearance complessiva dell'ondansetrone o della dose necessaria.

Induttori del CYP3A4

Nei pazienti sottoposti a trattamento con induttori potenti del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, e rifampicina), è stato riscontrato un incremento della clearance orale dell'ondansetrone e una diminuzione delle sue concentrazioni ematiche.

Principi attivi che prolungano l'intervallo QT (ad es. antracicline)

L'utilizzo di ondansetrone in concomitanza con principi attivi che prolungano l'intervallo QT può determinare un ulteriore prolungamento dell'intervallo QT.

L'utilizzo di ondansetrone in concomitanza con principi attivi cardi tossici, ad es. antracicline come doxorubicina, daunorubicina o trastuzumab, antibiotici (come eritromicina o ketoconazolo), antiaritmici (come amiodarone) e beta-bloccanti (come atenololo o timololo) può aumentare il rischio di aritmie (paragrafo 4.4).

Principi attivi serotoninergici (inclusi SSRI e SNRI)

Vi sono state segnalazioni *post-marketing* che descrivono pazienti con sindrome serotoninergica (tra cui stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) in seguito all'utilizzo concomitante di ondansetrone e altri principi attivi serotoninergici (inclusi SSRI e SNRI). (Vedere paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

Apomorfina

Sulla base delle segnalazioni di ipotensione profonda e perdita di coscienza quando ondansetrone è stato somministrato con apomorfina cloridrato, l'utilizzo concomitante con l'apomorfina è controindicato.

4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

La sicurezza dell'uso di ondansetrone durante la gravidanza umana non è stata stabilita. La valutazione degli studi sperimentali sugli animali non indica la presenza di effetti nocivi diretti o indiretti sulla gravidanza, sullo sviluppo embrionale/fetale, sulla gestazione, sul parto o sullo sviluppo pre- e post-natale (vedere paragrafo 5.3).

Tuttavia, gli studi condotti sugli animali non sono sempre indicativi di una risposta nei soggetti umani. L'utilizzo dell'ondansetrone durante la gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

I test hanno rivelato che l'ondansetrone passa nel latte degli animali che allattano (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda, pertanto, che le donne sottoposte a trattamento a base di ondansetrone non allattino.

Fertilità

Nessun dato disponibile

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Ondansetron B. Braun non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Nei test psicomotori, l'ondansetron non compromette la performance né causa sedazione. Non si prevedono effetti nocivi su tali attività dalla farmacologia dell'ondansetron.

4.8 **Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate per ondansetron sono cefalea, sensazione di rossore/calore e stipsi, che possono essere transitori. Le reazioni avverse più gravi segnalate per ondansetron sono variazioni dell'ECG, compreso il prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Gli effetti indesiderati sono elencati in base alla frequenza come segue:

Molto comune: ($\geq 1/10$);

Comune: ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Non comune: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$);

Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$);

Molto raro: ($< 1/10.000$)

non nota: (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni sono stati in genere determinati a partire dai dati degli studi clinici ottenuti con il medicinale *originator*. In essi, l'incidenza del placebo è stata tenuta in considerazione. Gli eventi rari e molto rari sono stati in genere determinati dai dati *post-marketing* spontanei ottenuti per il medicinale *originator*.

Le seguenti frequenze sono stimate alle dosi standard raccomandate di ondansetron.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni di ipersensibilità immediata, a volte gravi, inclusa anafilassi. L'anafilassi può essere fatale.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Cefalea.

Non comune: sono stati segnalati movimenti involontari quali reazioni extrapiramidali, ad es. crisi oculogire, reazioni distoniche e discinesia senza dimostrazione definitiva di sequele cliniche persistenti, e convulsioni (per esempio spasmi epilettici), sebbene non vi sia alcun meccanismo farmacologico noto a supporto del fatto che l'ondansetron determini tali effetti.

Raro: Capogiri durante la somministrazione endovenosa rapida.

Disturbi psichiatrici

Molto raro: Depressione.

Patologie dell'occhio:

Raro: Disturbi visivi transitori (per esempio visione offuscata) per lo più durante la somministrazione endovenosa rapida.

Molto raro: Cecità transitoria per lo più durante la somministrazione endovenosa.

La maggior parte dei casi di cecità riportati si sono risolti entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto agenti chemioterapici incluso il cisplatino. Alcuni dei casi di cecità transitoria riportati avevano un'origine corticale.

Patologie cardiache:

Non comune: Dolore toracico, con o senza depressione del segmento ST, aritmie cardiache e bradicardia. Le aritmie cardiache possono essere fatali in casi isolati.

Raro: Prolungamento dell'intervallo QT (incluse torsioni di punta).

Patologie vascolari

Comune: Sensazione di arrossamento o calore.

Non comune: Ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Singhiozzo.

Patologie gastrointestinali

Comune: E' noto che l'ondansetrone aumenta il tempo di transito nell'intestino crasso e può causare stipsi in alcuni pazienti.

Patologie epatobiliari

Non comune: Sono stati osservati aumenti asintomatici dei test di funzionalità epatica. Queste reazioni sono state osservate frequentemente nei pazienti sottoposti a chemioterapia, ad es. con cisplatino.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Reazioni d'ipersensibilità attorno al sito di somministrazione (per esempio eruzione cutanea, orticaria, prurito)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Reazioni locali al sito di somministrazione.

Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi nei bambini e adolescenti era paragonabile a quello osservato negli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'esperienza clinica riguardo al sovradosaggio con ondansetrone è ridotta. Nella maggior parte dei casi i sintomi erano simili a quelli già riportati nei pazienti che assumevano le dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni segnalate includono: disturbi visivi, stipsi grave, ipotensione e un episodio vasovagale con blocco AV transitorio di secondo grado. In ogni caso, tali eventi si sono risolti completamente.

L'ondansetrone prolunga l'intervallo QT in maniera dose-dipendente. Il monitoraggio ECG è raccomandato nei casi di sovradosaggio.

Popolazione pediatrica

Sono stati segnalati casi pediatrici compatibili con la sindrome serotoninergica dopo involontari sovradosaggi di ondansetrone per via orale (che eccedano la dose ingerita stimata di 4 mg/kg) in neonati e bambini dai 12 mesi ai 2 anni.

Trattamento

Non vi sono antidoti specifici per il sovradosaggio di ondansetrone. Pertanto, in caso di sospetto sovradosaggio, è opportuno somministrare una terapia sintomatica e di sostegno a seconda delle necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5HT₃),
codice ATC: A04AA01

Meccanismo d'azione

L'ondansetrone è un potente antagonista, altamente selettivo, dei recettori della 5-idrossitriptamina-3 (5HT₃).

L'esatto meccanismo d'azione nel controllo della nausea e del vomito non è ancora noto. Gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare il rilascio dei 5HT nell'intestino tenue scatenando il riflesso del vomito mediante attivazione delle afferenze vagali attraverso i recettori 5HT₃. L'ondansetrone è in grado di inibire tale riflesso.

Inoltre, l'attivazione delle afferenze vagali può anche determinare un rilascio di 5HT nell'area postrema, situata sul pavimento del quarto ventricolo, il che può anche favorire l'emese attraverso un meccanismo centrale.

Pertanto, l'effetto dell'ondansetrone nella gestione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e da radioterapia è probabilmente dovuto all'antagonismo dei recettori 5HT₃ sui neuroni situati sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico.

I meccanismi d'azione nella nausea e nel vomito postoperatori non sono noti ma possono essere coinvolti percorsi comuni alla nausea e al vomito indotti dagli agenti citotossici.

L'ondansetrone non modifica le concentrazioni plasmatiche di prolattina.

Effetti farmacodinamici

Il ruolo dell'ondansetrone nel trattamento dell'emese indotta da oppiacei non è stato ancora definito.

L'effetto di ondansetrone sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio crossover in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e con farmaco attivo (moxifloxacina), condotto su 58 donne e uomini adulti sani. Le dosi di ondansetrone incluse erano pari a 8 e 32 mg infusi per via endovenosa in almeno 15 minuti. Alla dose testata più elevata pari a 32 mg, la differenza media massima (limite superiore dell'IC 90%) dell'intervallo QTcF rispetto a placebo dopo la correzione della baseline era 19,6 (21,5) millisecondi. Alla più bassa dose testata pari a 8 mg, la differenza media massima (limite superiore dell'IC 90%) di QTcF rispetto al placebo dopo la correzione della baseline era di 5,8 (7,8) millisecondi. In questo studio, non ci sono state misurazioni di QTcF maggiori di 480 millisecondi e non ci sono stati prolungamenti nel QTcF maggiori di 60 millisecondi. Negli intervalli PR e QRS misurati elettrograficamente non sono stati osservati cambiamenti significativi.

Studi clinici nella popolazione pediatrica

CINV

L'efficacia di ondansetrone nel controllo di emese e nausea indotte da chemioterapia per cancro è stata valutata in uno studio randomizzato in doppio cieco in 415 pazienti di età da 1 a 18 anni (S3AB3006). Nei giorni della chemioterapia, i pazienti ricevevano o ondansetrone 5 mg/m² in endovena + ondansetrone 4 mg oralmente dopo 8-12 ore o ondansetrone 0,45 mg/kg in endovena + placebo oralmente dopo 8-12 ore. Il completo controllo dell'emese nel giorno peggiore di chemioterapia era del 49% (5 mg/m² in endovena + ondansetrone 4 mg oralmente) e 41% (0,45 mg/kg in endovena + placebo oralmente). Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi ricevevano 4 mg di ondansetrone liquido orale due volte al giorno per 3 giorni. Non vi era alcuna differenza nell'incidenza complessiva o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

Uno studio placebo-controllato randomizzato a doppio cieco (S3AB4003) in 438 pazienti di età da 1 anno a 17 anni ha dimostrato il completo controllo dell'emese nel giorno peggiore di chemioterapia nel:

- 73% dei pazienti quando ondansetrone era somministrato per via endovenosa a una dose di 5 mg/m² sempre per via endovenosa insieme a 2-4 mg di dexametasone per via orale;
- 71% dei pazienti quando ondansetrone era somministrato come liquido orale a una dose di 8 mg + 2-4 mg di dexametasone per via orale nei giorni di chemioterapia.

Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi ricevevano 4 mg di ondansetrone liquido orale due volte al giorno per 2 giorni.

Non vi era alcuna differenza nell'incidenza complessiva o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

L'efficacia di ondansetrone in 75 bambini di età tra 6 e 48 mesi è stata studiata in uno studio open-label, non comparativo a braccio singolo (S3A40320). Tutti i bambini ricevevano tre dosi da 0,15 mg/kg di ondansetrone per via endovenosa, somministrate 30 minuti prima di iniziare la chemioterapia e poi ogni quattro e otto ore dalla prima dose.

Il controllo completo dell'emesi era raggiunto nel 56% dei pazienti.

Un altro studio open-label, non comparativo a braccio singolo (S3A239) ha studiato l'efficacia di una dose endovenosa di 0,15 mg/kg di ondansetrone seguita da due dosi orali di ondansetrone da 4 mg per bambini di età inferiore ai 12 anni e 8 mg per bambini di età superiore o uguale ai 12 anni (numero totale di bambini =28). Il controllo completo dell'emesi era raggiunto nel 42% dei pazienti.

PONV

L'efficacia di una singola dose di ondansetrone nella prevenzione di nausea e vomito post-operatori è stata studiata in uno studio placebo-controllato randomizzato a doppio cieco in 670 bambini di età tra 1 e 24 mesi (età post-concepimento uguale o superiore a 44 settimane, peso uguale o superiore a 3 kg). Ai soggetti inclusi sono stati programmati interventi chirurgici elettivi in anestesia generale ed avevano lo stato ASA uguale o inferiore a III. Una singola dose di ondansetrone da 0,1 mg/kg era somministrata entro cinque minuti dopo l'induzione dell'anestesia.

La proporzione dei soggetti che hanno avuto esperienza almeno di un episodio emetico durante il periodo di valutazione di 24 ore (ITT) era più grande per pazienti sotto placebo che per quelli che ricevevano ondansetrone (28% contro 11%, $p < 0,0001$).

Quattro studi placebo-controllati a doppio cieco, sono stati effettuati in 1.469 pazienti maschi e femmine (dai 2 ai 12 anni di età) che dovevano sottoporsi ad anestesia generale. I pazienti erano randomizzati o a dosi singole endovenose di ondansetrone (0,1 mg/kg per pazienti pediatrici con peso pari o inferiore a 40 kg, 4 mg per pazienti pediatrici con peso superiore a 40 kg; numero dei pazienti =735) o placebo (numero dei pazienti =734). Il farmaco durante lo studio veniva somministrato almeno per 30 secondi, immediatamente prima o successivamente l'induzione dell'anestesia. Ondansetrone era significativamente più efficace del placebo nel prevenire nausea e vomito. I risultati di questi studi sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 Prevenzione e trattamento di PONV nei Pazienti Pediatrici - Risposta al trattamento nel corso di 24 ore.

| Studio | Endpoint | Ondansetrone % | Placebo % | valore p |
|--------|-----------|----------------|-----------|--------------|
| S3A380 | CR | 68 | 39 | $\leq 0,001$ |
| S3GT09 | CR | 61 | 35 | $\leq 0,001$ |
| S3A381 | CR | 53 | 17 | $\leq 0,001$ |
| S3GT11 | no nausea | 64 | 51 | 0,004 |
| S3GT11 | no emesi | 60 | 47 | 0,004 |

CR = nessun episodio di emesi, soccorso medico o sospensione.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dell'ondansetrone rimangono invariate per le dosi ripetute. Non è stata stabilita una correlazione diretta tra le concentrazioni nel plasma e l'effetto antiemetico.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, l'ondansetrone è assorbito passivamente e in modo completo dal tratto gastrointestinale e subisce un metabolismo di primo passaggio (la biodisponibilità è pari al 60% circa). Le concentrazioni plasmatiche di picco di circa 30 ng/ml vengono raggiunte in circa 1,5 ore dopo una dose da 8 mg. Per dosi superiori a 8 mg l'aumento dell'esposizione sistemica all'ondansetrone al crescere della dose è maggiore rispetto alla media; ciò può riflettere una riduzione

nel metabolismo di primo passaggio a dosi orali maggiori. La biodisponibilità, dopo somministrazione orale, è leggermente incrementata dalla presenza di cibo, ma non è influenzata dagli antiacidi.

L'infusione endovenosa di 4 mg di ondansetrone, di durata non inferiore a 5 minuti determina concentrazioni plasmatiche di picco di circa 65 ng/ml. Dopo somministrazione intramuscolare di ondansetrone, si raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco pari a circa 25 ng/ml entro 10 minuti dall'iniezione.

Distribuzione

La distribuzione dell'ondansetrone dopo somministrazione orale, intramuscolare o endovenosa è simile, con un volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 140 litri. Dopo somministrazione per via endovenosa o intramuscolare dell'ondansetrone si ottiene un'uguale esposizione sistemica.

Il legame con le proteine è moderato (70-76%).

Biotrasformazione

L'ondansetrone è eliminato dalla circolazione sistemica principalmente mediante il metabolismo epatico attraverso vie enzimatiche multiple. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (polimorfismo della debrisoquina) non ha effetti sulla farmacocinetica dell'ondansetrone.

Eliminazione

Meno del 5% della dose assorbita viene escreta immodificata nelle urine.

L'emivita terminale è di circa 3 ore.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Bambini e adolescenti (di età compresa tra 1 mese e 17 anni)

Nei pazienti pediatrici di età da 1 a 4 mesi (n=19) sottoposti ad intervento chirurgico, la clearance normalizzata al peso era approssimativamente più bassa del 30% che nei pazienti di età da 5 a 24 mesi (n=22), ma paragonabile ai pazienti di età tra 3 e 12 anni. L'emivita nella popolazione di pazienti di età tra 1 e 4 mesi era riportata a una media di 6,7 ore paragonata a 2,9 ore per pazienti della fascia di età dai 5 ai 24 mesi e dai 3 ai 12 anni. Le differenze nei parametri di farmacocinetica nella popolazione di pazienti tra 1 e 4 mesi possono essere spiegate in parte dalla percentuale più elevata di acqua nel corpo dei neonati e dei lattanti e da un volume più elevato di distribuzione per principi attivi solubili in acqua come ondansetrone.

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 anni sottoposti a intervento chirurgico elettivo in anestesia generale, i valori assoluti sia per la clearance e per il volume di distribuzione di ondansetrone erano ridotti se confrontati con i valori dei pazienti adulti. Entrambi i parametri sono aumentati in modo lineare con il peso e dai 12 anni di età, i valori si avvicinavano a quelli dei giovani adulti. Quando i valori della clearance e del volume di distribuzione sono stati normalizzati in base al peso corporeo, i valori di questi parametri erano simili tra popolazioni di gruppi di età differenti. L'uso di un dosaggio basato sul peso compensa i cambiamenti correlati all'età ed è efficace nel normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

L'analisi farmacocinetica della popolazione è stata effettuata su 428 soggetti (pazienti pediatrici con cancro, pazienti sottoposti a intervento chirurgico e volontari sani) con età tra 1 mese e 44 anni a seguito della somministrazione endovenosa di ondansetrone. Sulla base di questa analisi, l'esposizione sistemica (AUC) di ondansetrone successivamente al dosaggio orale o endovenoso nei bambini e adolescenti era comparabile agli adulti, con l'eccezione di lattanti di età compresa tra 1 e 4 mesi. Il volume era correlato all'età ed era più basso negli adulti che nei lattanti e nei bambini. La clearance era correlata al peso, ma non all'età con l'eccezione di lattanti tra 1 e 4 mesi. E' difficile concludere se c'è stata una riduzione ulteriore nella clearance correlata all'età nei lattanti di età compresa tra 1 e 4 mesi o semplicemente inerente alla variabilità causata dal numero basso di soggetti studiati in questo gruppo di età. Poiché i pazienti di età inferiore a 6 mesi riceveranno solo una singola dose in PONV una clearance ridotta non è probabile che sia clinicamente rilevante.

Pazienti anziani:

Studi iniziali di fase I condotti in volontari sani anziani hanno mostrato una leggera diminuzione associata all'età nella clearance e un aumento nell'emivita dell'ondansetrone. Tuttavia, un'ampia variabilità inter-soggetto ha comportato una notevole sovrapposizione dei parametri farmacocinetici tra i soggetti giovani (<65 anni di età) e quelli anziani (≥65 anni di età) e non sono state osservate differenze complessive nella sicurezza o nell'efficacia tra i pazienti oncologici giovani o anziani reclutati in studi clinici sulla CINV per supportare una diversa raccomandazione di dosaggio per i pazienti anziani.

Sulla base di più recenti modelli delle concentrazioni plasmatiche di ondansetrone e della risposta all'esposizione si prevede un maggiore effetto sul QTcF nei pazienti di età ≥75 anni rispetto ai giovani adulti.

Informazioni specifiche sul dosaggio sono fornite per i pazienti di età superiore ai 65 anni e superiore ai 75 anni (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione della funzione renale

Nei pazienti con compromissione renale (clearance della creatinina 15-60 ml/min), sia la clearance sistemica che il volume di distribuzione sono ridotti dopo somministrazione endovenosa di ondansetrone, risultante in un leggero, ma clinicamente non significativo, aumento dell'eliminazione dell'emivita (5,4 ore). Uno studio in pazienti con grave compromissione renale che richiedono regolari emodialisi (studi tra dialisi) dimostrano che la farmacocinetica dell'ondansetrone è essenzialmente non modificata dopo somministrazione endovenosa.

Compromissione della funzione epatica

Dopo somministrazione orale, endovenosa o intramuscolare nei pazienti con insufficienza epatica di grado severo, la clearance sistemica dell'ondansetrone è risultata marcatamente ridotta con l'emivita di eliminazione prolungata (15-32 h) e una biodisponibilità orale prossima al 100%, dovuta a un metabolismo presistemico ridotto.

Differenze tra i sessi

Sono state evidenziate differenze tra i sessi nella disponibilità di ondansetrone: le donne presentano una velocità e un'entità maggiore di assorbimento dopo somministrazione orale e una clearance sistemica e un volume di distribuzione ridotti (in base al peso corporeo).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

L'ondansetrone e i suoi metaboliti si accumulano nel latte dei ratti e la proporzione latte/plasma è pari a 5,2/1.

Uno studio condotto su canali ionici cardiaci umani clonati ha evidenziato che l'ondansetrone può influire sulla ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali del potassio HERG. La rilevanza clinica di tali evidenze non è chiara.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio Cloruro

Sodio citrato diidrato

Acido citrico monoidrato

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 **Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 **Periodo di validità**

Flaconi non aperti:
24 mesi

Dopo la prima apertura:

Questo medicinale deve essere utilizzato immediatamente dopo la prima apertura.

6.4 **Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in LDPE:

Ogni flacone contiene:

Ondansetron B. Braun 0,08 mg/ml: 100 ml

Ondansetron B. Braun 0,16 mg/ml: 50 ml

Confezioni:

Ondansetron B. Braun 0,08 mg/ml: 10 x 100 ml

Ondansetron B. Braun 0,16 mg/ml: 10 x 50 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 **Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell'uso (anche dopo la diluizione). Si devono utilizzare solo soluzioni trasparenti e incolori, praticamente prive di particelle.

Compatibilità con altri medicinali:

I seguenti farmaci possono essere somministrati contemporaneamente a Ondansetron B. Braun tramite il deflussore a Y del set di infusione dell'ondansetron. In generale, è stata dimostrata la compatibilità fino a 1 ora, tuttavia occorre prendere in considerazione le raccomandazioni elencate dal produttore per il farmaco somministrato contemporaneamente.

Cisplatino: concentrazioni fino a 0,48 mg/ml (ad es. 240 mg in 500 ml).

Carboplatino: concentrazioni nell'intervallo tra 0,18 mg/ml e 9,9 mg/ml (ad es. da 90 mg in 500 ml a 990 mg in 100 ml)

Etoposide: concentrazioni nell'intervallo tra 0,14 mg/ml e 0,25 mg/ml (ad es. da 72 mg in 500 ml a 250 mg in 1 litro)

Ceftazidima: è stata mostrata la compatibilità per 2.000 mg ricostituiti con 20 ml di NaCl 0,9% e 2.000 mg ricostituiti con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Ciclofosfamide: è stata mostrata la compatibilità per 1.000 mg ricostituiti con 50 ml NaCl 0,9%.

Doxorubicina: concentrazioni fino a 2 mg/ml (ad es. 10 mg in 5 ml o 100 mg in 200 ml).

Desametasone: la compatibilità tra desametasone sodio fosfato e ondansetron è stata dimostrata tramite lo stesso set di infusione dando luogo a concentrazioni nell'ordine di 32 microgrammi – 2,5 mg/ml per desametasone sodio fosfato e 8 microgrammi– 0,75 mg/ml per ondansetron.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

038128068 - " 0,08 mg/ml soluzione per infusione " 10 Flaconi in LDPE da 100 ml
038128070 - " 0,16 mg/ml soluzione per infusione " 10 Flaconi in LDPE da 50 ml

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE**

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco