

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondansetrone Mylan Generics Italia 2 mg/ml, soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 2 mg di ondansetrone (come ondansetrone cloridrato diidrato).

Una fiala da 2 ml contiene 4 mg di ondansetrone.

Una fiala da 4 ml contiene 8 mg di ondansetrone.

Eccipiente con effetto noto:

Sodio: 3,6 mg per ml di soluzione per iniezione.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, fiale.

Soluzione trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Adulti

L'ondansetrone è indicato per il trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia e per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV).

Popolazione pediatrica

L'ondansetrone è indicato per il trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) in bambini di età ≥ 6 mesi, e per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV) in bambini di età ≥ 1 mese.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Per iniezione endovenosa o dopo diluizione per infusione endovenosa.

Nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia.

Adulti: Il potenziale emetogeno del trattamento oncologico varia secondo le dosi e combinazioni dei regimi di chemioterapia e radioterapia usati. La via di somministrazione e la dose dell'ondansetrone devono essere flessibili nel range di 8-32 mg al giorno ed essere scelte secondo quanto di seguito riportato.

Chemioterapia e radioterapia emetogene:

Ai pazienti che ricevono chemioterapia o radioterapia emetogene, l'ondansetrone può essere somministrato sia per via rettale, orale (compresse o sciroppo) sia endovenosa.

Per la maggior parte dei pazienti che ricevono chemioterapia o radioterapia emetogene, l'ondansetrone 8 mg deve essere somministrato come iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi) o come infusione endovenosa breve, nell'arco di 15 minuti immediatamente prima del trattamento seguita da 8 mg per via orale ogni 12 ore.

Al fine di proteggere dall'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, si deve continuare il trattamento con ondansetrone per via orale o rettale fino a 5 giorni dopo un ciclo di trattamento.

Chemioterapia altamente emetogena

Nei pazienti che ricevono una chemioterapia altamente emetogena, ad es. dosi elevate di cisplatino, l'ondansetrone può essere somministrato sia per via orale, rettale che per via endovenosa.

L'ondansetrone è risultato egualmente efficace nei seguenti schemi posologici durante le prime 24 ore di chemioterapia.

- Una dose singola da 8 mg per iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi) immediatamente prima della chemioterapia.
- Una dose da 8 mg per iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi) o per infusione endovenosa breve, nell'arco di 15 minuti, immediatamente prima della chemioterapia, seguita da due ulteriori dosi di iniezione endovenosa (non meno di 30 secondi) da 8 mg 4 ore dopo, o da una infusione alla velocità costante di 1 mg/ora fino a 24 ore.
- Una dose massima iniziale per uso endovenoso di 16 mg diluita in 50-100 ml di soluzione fisiologica o altro fluido compatibile per infusione (vedere paragrafo 6.6) e somministrata per infusione, per almeno 15 minuti, immediatamente prima del trattamento chemioterapico. La dose iniziale di ondansetrone può essere seguita da due dosi addizionali da 8 mg per via endovenosa (non meno di 30 secondi) 4 ore dopo. Una singola dose per via endovenosa maggiore di 16 mg non deve essere somministrata a causa dell'aumento dose-dipendente del rischio di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

La scelta dello schema posologico deve essere determinata dalla gravità della prova emetogena.

L'efficacia dell'ondansetrone nella chemioterapia altamente emetogena viene aumentata dall'aggiunta di una dose singola endovenosa di 20 mg di desametasone sodio fosfato somministrata immediatamente prima della chemioterapia.

Al fine di proteggere dall'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento orale o rettale con l'ondansetrone deve essere continuato fino a 5 giorni dopo il ciclo di trattamento.

Popolazione pediatrica

Nausea e vomito indotti dalla chemioterapia (CINV) in bambini di età \geq 6 mesi ed adolescenti

La dose per CINV può essere calcolata in base all'area della superficie corporea (BSA) o al peso – vedere di seguito. In studi clinici pediatrici, l'ondansetrone è stato dato per infusione EV diluita in 25-50 ml di soluzione fisiologica o altre soluzioni per infusione compatibili, infusi in non meno di 15 minuti. Le dosi basate sul peso risultano in una dose giornaliera totale più elevata rispetto alla dose basata sul BSA (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'ondansetrone iniettabile deve essere diluito in destrosio 5% o in cloruro di sodio 0,9% o altre soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.6) e infusi per via endovenosa in non meno di 15 minuti.

Non ci sono dati di studi clinici controllati sull'uso di ondansetrone nella prevenzione odella CINV ritardata o prolungata.

Non ci sono dati di studi clinici controllati sull'uso di ondansetrone nella nausea e nel vomito indotti da radioterapia in bambini.

Dose calcolata dal BSA

L'ondansetrone deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia come singola dose endovenosa di 5 mg/m². La dose singola endovenosa non deve superare 8 mg. La dose orale può essere iniziata 12 ore dopo e può essere continuata fino a 5 giorni (vedere tabella 1 sotto).

La dose totale nelle 24 ore (somministrata come dosi suddivise) non deve superare la dose degli adulti di 32 mg.

Tabella 1: Dose basata sul BSA per chemioterapia - Bambini di età ≥ 6 mesi ed adolescenti

BSA	Giorno 1 ^(a,b)	Giorni 2-6 ^(b)
< 0,6m ²	5 mg/m ² EV più 2 mg di sciroppo dopo 12 ore	2 mg di sciroppo ogni 12 ore
≥ 0,6m ² fino a ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² EV più 4 mg di sciroppo o compresse dopo 12 ore	4 mg di sciroppo o compresse ogni 12 ore
> 1,2 m ²	5 mg/m ² o 8 mg IV più 8 mg di sciroppo o compresse dopo 12 ore	8 mg di sciroppo o compresse dopo 12 ore

a: la dose endovenosa non deve superare 8 mg.

b: la dose totale nelle 24 ore (somministrata in dosi suddivise) non deve superare la dose degli adulti di 32 mg.

Nota bene: Non tutte le forme farmaceutiche possono essere disponibili.

Dosaggio calcolato sul peso corporeo

Le dosi basate sul peso risultano in una dose giornaliera totale più elevata rispetto alla dose basata sul BSA (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

L'ondansetrone deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia come singola dose endovenosa di 0,15 mg/kg. La dose singola endovenosa non deve superare 8 mg.

Due ulteriori dosi endovenose possono essere somministrate in un intervallo di 4 ore.

La dose orale può essere iniziata 12 ore dopo e può essere continuata fino a 5 giorni (vedere tabella 2 sotto).

La dose totale nelle 24 ore (somministrata in dosi suddivise) non deve superare la dose degli adulti di 32 mg.

Tabella 2: Dose basata sul peso per chemioterapia - Bambini di età ≥ 6 mesi ed adolescenti

Peso	Giorno 1 ^(a,b)	Days 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg IV ogni 4 ore	2 mg di sciroppo ogni 12 ore
> 10 kg	Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg IV ogni 4 ore	4 mg di sciroppo o compresse ogni 12 ore

a: la dose endovenosa non deve superare 8 mg.

b: la dose totale nelle 24 ore (somministrata in dosi suddivise) non deve superare la dose degli adulti di 32 mg.

Nota bene: Non tutte le forme farmaceutiche possono essere disponibili.

Anziani

Nei pazienti dai 65 ai 74 anni di età, può essere seguito il dosaggio degli adulti. Tutte le dosi per via endovenosa devono essere diluite in 50-100 ml di soluzione fisiologica o altro fluido per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6) e infuse nell'arco di 15 minuti.

In pazienti dai 75 anni di età ed oltre, la dose iniziale per via endovenosa di Ondansetrone Mylan Generics Italia non deve superare gli 8 mg. Tutte le dosi per via endovenosa devono essere diluite in 50-100 ml di soluzione fisiologica o altro fluido per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6) e infuse nell'arco di 15 minuti. La dose iniziale di 8 mg può essere seguita da due ulteriori dosi endovenose di 8 mg, infuse nell'arco di 15 minuti e somministrate in non meno di quattro ore (vedere paragrafo 5.2).

Vedere anche "Popolazioni Speciali".

Nausea e vomito postoperatori (PONV)

Adulti:

Prevenzione del PONV

Per la prevenzione del PONV, l'ondansetrone può essere somministrato per via orale o per iniezione endovenosa.

L'ondansetrone può essere somministrato come dose singola di 4 mg con iniezione endovenosa lenta al momento dell'induzione dell'anestesia.

Trattamento del PONV in atto

Per il trattamento del PONV in atto si raccomanda una dose singola di 4 mg somministrata per iniezione endovenosa lenta.

Popolazione pediatrica

PONV in bambini di età \geq 1 mese ed adolescenti

Per la prevenzione del PONV in pazienti pediatrici con chirurgia condotta in anestesia generale, una singola dose di ondansetrone può essere somministrata per iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi) alla dose di 0,1 mg/kg fino ad un massimo di 4 mg, prima o dopo l'induzione dell'anestesia.

Per il trattamento del PONV dopo chirurgia in pazienti pediatrici, con chirurgia eseguita in anestesia generale, una singola dose di ondansetrone può essere somministrata per iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi) alla dose di 0,1 mg/kg fino ad un massimo di 4 mg.

Non ci sono dati sull'uso dell'ondansetrone nel trattamento del PONV nei bambini al di sotto dei 2 anni.

Anziani:

L'esperienza dell'uso dell'ondansetrone nella prevenzione e nel trattamento della nausea e vomito post-operatori (PONV) negli anziani è limitata, tuttavia l'ondansetrone è ben tollerato in pazienti di oltre 65 anni in chemioterapia.

Vedere anche "Popolazioni Speciali".

Popolazioni Speciali

Pazienti con compromissione renale:

Non sono richieste modifiche giornaliere della dose, della frequenza o della via di somministrazione.

Pazienti con compromissione epatica:

Nei soggetti con compromissione moderata o grave della funzionalità epatica, la clearance dell'ondansetrone è significativamente ridotta e l'emivita sierica significativamente prolungata. In tali pazienti non deve essere superata la dose totale giornaliera di 8 mg al giorno e pertanto è raccomandata la somministrazione parenterale o orale.

Pazienti con scarso metabolismo sparteina /debrisoquina

L'emivita di eliminazione dell'ondansetrone non è alterata nei soggetti classificati come metabolizzatori lenti di sparteina e debrisoquina. Di conseguenza, in tali pazienti dosaggi ripetuti non daranno livelli di esposizione al farmaco diversi da quelli della popolazione generale. Non sono necessarie modifiche del dosaggio giornaliero o della frequenza delle somministrazioni.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità all'ondansetrone o agli altri antagonisti selettivi del recettore 5-HT₃ (ad es. granisetron, dolasetron) od a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Sulla base di segnalazioni di profonda ipotensione e perdita di coscienza quando l'ondansetrone è stato somministrato con apomorfina cloridrato, l'uso concomitante di apomorfina è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità in pazienti che hanno manifestato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi del recettore 5-HT₃. Gli eventi respiratori devono essere trattati sintomatologicamente e i medici devono porre particolare attenzione ad essi come precursori di reazione di ipersensibilità.

Poiché finora vi è scarsa esperienza sull'uso dell'ondansetrone in pazienti cardiopatici, si deve esercitare cautela quando l'ondansetrone viene associato ad anestetici in pazienti con aritmie o disturbi della conduzione cardiaca o in pazienti in trattamento con agenti antiaritmici o beta-bloccanti.

Sono stati riportati raramente e soprattutto con ondansetrone somministrato per via endovenosa cambiamenti transitori dell'ECG inclusi prolungati intervalli QT. L'ondansetrone prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente (vedere paragrafo 5.1). Inoltre, sono stati riportati casi post-marketing di torsione di punta in pazienti in trattamento con ondansetrone. Evitare l'uso di ondansetrone in pazienti con sindrome congenita del QT lungo.

Ondansetrone deve essere somministrato con cautela in pazienti che hanno o possono sviluppare prolungamento dell'intervallo QTc, inclusi i pazienti con alterazioni elettrolitiche, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie, disturbi del ritmo cardiaco o della conduzione, o pazienti trattati con agenti antiaritmici o agenti bloccanti beta-adrenergici o con altri medicinali che portano al prolungamento dell'intervallo QTc o alterazioni elettrolitiche.

L'ipopotassiemia ed l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di ondansetrone.

Ci sono state segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso concomitante di ondansetrone e di altri farmaci serotoninergici (compresi 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 farmaci serotoninergici è clinicamente necessario, si consiglia una appropriata osservazione del paziente.

Poiché l'ondansetrone è noto per aumentare il tempo di transito nell'intestino crasso, i pazienti con segni di ostruzione intestinale sub-acuta devono essere monitorati dopo la somministrazione.

In pazienti con chirurgia adeno-tonsillare, la prevenzione della nausea e del vomito con l'ondansetrone può mascherare un sanguinamento occulto. Pertanto tali pazienti devono essere seguiti attentamente dopo somministrazione dell'ondansetrone.

Popolazione pediatrica

Pazienti pediatrici che ricevono ondansetrone con agenti chemioterapici epatotossici devono essere monitorati attentamente per compromissione della funzionalità epatica.

CINV

Se la dose è calcolata in base al peso (mg/kg) e se vengono somministrate 3 dosi ad intervalli di 4 ore, la dose totale giornaliera sarà maggiore che se venisse somministrata 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 verificata da studi clinici.

Studi comparativi crociati indicano un'efficacia simile per entrambi i regimi (vedere paragrafo 5.1).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per fiala, quindi è praticamente "senza sodio"

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non vi è evidenza che l'ondansetrone induca o inibisca il metabolismo di altri medicinali comunemente co-somministrati. Studi specifici hanno dimostrato che non ci sono interazioni quando l'ondansetrone è somministrato con alcol, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadolo, morfina, lidocaina, tiopental, propofol.

L'ondansetrone viene metabolizzato da enzimi multipli del citocromo epatico P-450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. A causa della molteplicità degli enzimi metabolici capaci di metabolizzare l'ondansetrone, l'inibizione enzimatica o la ridotta attività di un enzima (ad es. deficienza genetica del CYP2D6), viene normalmente compensata da altri enzimi e dovrebbe portare a cambiamenti scarsi o non significativi della clearance globale dell'ondansetrone e delle sue dosi necessarie.

Deve essere usata cautela quando l'ondansetrone viene somministrato con farmaci che prolungano l'intervallo QT e/o che causano alterazioni elettrolitiche (vedere paragrafo 4.4).

L'uso dell'ondansetrone con farmaci che prolungano l'intervallo QT può risultare in prolungamento addizionale del QT.

L'uso concomitante di ondansetrone con farmaci cardiotoxici (es. antracicline (come doxorubicina, daunorubicina) o trastuzumab), antibiotici (come l'eritromicina), antifungini (come il ketoconazolo), antiaritmici (come amiodarone) e beta-bloccanti (come atenololo o timololo) può aumentare il rischio di aritmie (vedere paragrafo 4.4).

Farmaci serotoninergici (es. SSRIs and SNRIs)

Ci sono state segnalazioni post-marketing riguardanti pazienti con sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso concomitante di ondansetrone e di altri medicinali serotoninergici (compresi gli SSRI e gli SNRI) (vedere paragrafo 4.4).

Apomorfina

Sulla base di report di profonda ipotensione e perdita di coscienza a seguito di somministrazione concomitante di ondansetrone e apomorfina cloridrato, l'uso concomitante con apomorfina è controindicato.

Fenitoina, carbamazepina e rifampicina

in pazienti trattati con potenti induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina e rifampicina) la clearance orale dell'ondansetrone viene aumentata e le concentrazioni ematiche dell'ondansetrone diminuiscono.

Tramadol

Dati da piccoli studi indicano che l'ondansetrone può ridurre l'effetto analgesico del tramadol.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'ondansetrone sull'uso in donne in gravidanza non è stata stabilita.

I dati su di un numero limitato di donne in gravidanza esposte non indicano effetti avversi dell'ondansetrone in gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. Finora non sono noti altri dati epidemiologici rilevanti. La valutazione di studi sperimentali sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo dell'embrione o del feto, sul corso della gestazione e sullo sviluppo peri e post-natale.

Comunque, poiché gli studi sugli animali non sono sempre predittivi della risposta sull'uomo, l'uso di ondansetrone in gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

Gli studi hanno dimostrato che l'ondansetrone viene escreto nel latte di animali in allattamento (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda pertanto che le madri in trattamento con l'ondansetrone non allattino al seno.

Fertilità

Non ci sono informazioni in merito agli effetti di ondansetrone sulla fertilità umana.

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

Ondansetrone Mylan Generics Italia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

In test psicomotori l'ondansetrone non influisce negativamente sulle prestazioni e non causa sedazione. Non è previsto alcun effetto negativo su tali attività dalla farmacologia dell'ondansetrone.

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono classificati secondo classificazione per sistemi e organi e per frequenza.

La frequenza è definita utilizzando le seguenti convenzioni:

molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$).

Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni sono stati generalmente determinati da dati di studi clinici. E' stata presa in considerazione l'incidenza sul placebo.

Gli eventi rari e molto rari sono stati generalmente determinati da dati spontanei post-marketing.

Le seguenti frequenze sono stimate alla dose standard raccomandata di ondansetrone in accordo alle indicazioni e formulazioni.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni di ipersensibilità immediate a volte gravi inclusa anafilassi. L'anafilassi può essere fatale. Reazioni di ipersensibilità sono state osservate in pazienti ipersensibili agli antagonisti selettivi 5-HT₃

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Cefalea

Non comune: crisi convulsive, disturbi dei movimenti (incluse reazioni extrapiramidali, come reazioni distoniche, crisi oculogire e discinesia)¹. Nessun meccanismo farmacologico noto può spiegare come l'ondansetrone causi questi effetti

Raro: Capogiri soprattutto durante la somministrazione rapida di ondansetrone, che in molti casi si possono prevenire o risolvere mediante un aumento del tempo di infusione

Patologie dell'occhio

Raro: Disturbi visivi transitori (es. visione offuscata) prevalentemente durante la somministrazione endovenosa.

Molto raro: Cecità transitoria principalmente durante la somministrazione endovenosa².

Patologie cardiache

Non comune: Aritmie, dolore toracico, con o senza depressione del segmento ST, e bradicardia.

Raro: Prolungamento del QTc (inclusa Torsione di Punta)

Patologie vascolari

Comune: Sensazione di vampate e di 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 ed in alcuni pazienti può causare stipsi. I pazienti con segni di ostruzione sub-acuta devono essere monitorati.

Patologie epatobiliari

Non comune: Sono stati osservati aumenti asintomatici dei test di funzionalità epatica³.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di iniezione

Comune: Possono verificarsi reazioni locali nel sito di iniezione e.v. Reazioni di ipersensibilità intorno al punto di iniezione (es. eruzione cutanea, orticaria, prurito) che a volte si estendono lungo la vena in cui viene somministrato il farmaco.

¹ Osservato senza evidenza definitiva di sequele cliniche persistenti.

² La maggior parte dei casi di cecità segnalati si risolve spontaneamente entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto un agente chemioterapico che includeva cisplatino.

Alcuni casi di cecità transitoria segnalati avevano un'origine corticale.

³ Questi eventi sono stati osservati comunemente in pazienti che ricevono chemioterapia con cisplatino.

Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi nei bambini e negli adolescenti è comparabile con 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 il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

4.9. Sovradosaggio

Sintomi e segni

Vi è una limitata esperienza di sovradosaggio da ondansetrone. Nella maggior parte dei casi i sintomi erano simili a quelli già riportati nei pazienti che ricevono le dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.8).

Le manifestazioni riportate includono disturbi visivi, grave stipsi, ipotensione ed un episodio vasovagale con blocco AV di secondo grado transitorio. In tutti i casi gli eventi si sono risolti completamente.

L'ondansetrone prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente. Si raccomanda un monitoraggio dell'ECG in caso di sovradosaggio.

Trattamento

Non si dispone di un antidoto specifico per l'ondansetrone, pertanto in tutti i casi di sospetto sovradosaggio deve essere fornita un'appropriata terapia sintomatica e di supporto.

L'uso di ipecacuana per il trattamento del sovradosaggio con ondansetrone non è raccomandato, poiché è probabile che i pazienti non rispondano a causa dell'effetto antiemetico dell'ondansetrone stesso.

Popolazione pediatrica

Sono stati segnalati casi pediatrici compatibili con la sindrome serotoninergica dopo sovradosaggio accidentale di ondansetrone per via orale (ingestione eccedente stimata 4 mg/kg) in neonati e bambini dai 12 mesi ai 2 anni di età.

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 antagonista potente ed altamente selettivo dei recettori 5-HT₃.

Il suo preciso meccanismo d'azione antiemetica ed antinausea, non è noto. Gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare un rilascio di serotonina (5-HT) dall'intestino tenue che a sua volta, mediante attivazione di afferenze vagali serotoninergiche attraverso i recettori 5-HT₃, può scatenare il riflesso del vomito. L'ondansetrone blocca l'inizio di questo riflesso. Inoltre l'attivazione delle vie afferenti vagali può determinare, a livello dell'area postrema localizzata nel pavimento del IV ventricolo, il rilascio di serotonina e ciò può stimolare il vomito attraverso un meccanismo di tipo centrale. Pertanto l'efficacia dell'ondansetrone, nel trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia citotossica e dalla radioterapia, è probabilmente dovuta alla sua azione antagonista sui recettori 5HT₃ dei neuroni localizzati sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico.

Il meccanismo di azione nel controllo della nausea e del vomito post-operatori è sconosciuto ma potrebbe essere simile al meccanismo di controllo della nausea e del vomito indotti da citotossici.

In uno studio farmaco-psicologico in volontari, l'ondansetrone non ha mostrato effetti sedativi.

L'ondansetrone non altera le concentrazioni plasmatiche della prolattina.

Il ruolo dell'ondansetrone nell'emesi indotta da oppiacei non è ancora chiarito.

Prolungamento del QT

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 (moxifloxacin), condotto su 58 donne e uomini adulti sani. Le dosi di ondansetrone incluse erano pari a 8 mg 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 dell'ondansetrone nel controllo del vomito e della nausea indotta da chemioterapia per il cancro è stato valutato in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco in 415 pazienti dagli 1 ai 18 anni di età (S3AB3006).

Nel giorno della chemioterapia i pazienti ricevevano ondansetrone 5 mg/m² endovenoso e ondansetrone 4 mg orale dopo 8-12 ore o ondansetrone 0,45 mg/kg endovenoso e placebo per via orale dopo 8 o 12 ore.

Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi ricevevano 4 mg di ondansetrone sciroppo 2 volte al giorno per 3 giorni. Un controllo completo dell'emesi nel giorno peggiore della chemioterapia è stato del 49% (5 mg/m² endovenoso e ondansetrone 4 mg orale) e 41% (0,45 mg/kg endovenoso e placebo orale).

Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi ricevevano 4 mg di ondansetrone sciroppo 2 volte al giorno per 3 giorni. Non c'era alcuna differenza nell'incidenza complessiva o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

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

- nel 73%[≥] dei pazienti quando ondansetrone è stato somministrato endovenoso alla dose di 5 mg/m² endovenoso insieme a 2-4 mg di desametasone orale
- nel 71% dei pazienti quando ondansetrone è stato somministrato come sciroppo alla dose di 8 mg insieme a 2-4 mg di desametasone orale nei giorni della chemioterapia.

Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi ricevevano 4 mg di ondansetrone sciroppo 2 volte al giorno per 2 giorni. Non c'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 da 6 a 48 mesi è stata studiata in uno studio open-label, non comparativo ad un braccio (S3A40320). Tutti i bambini hanno ricevuto 3 dosi da 0,15 mg/kg di ondansetrone endovenoso, somministrato 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia ed in seguito 4 ed 8 ore dopo la prima dose.

Il completo controllo dell'emesi è stato ottenuto nel 56% dei pazienti.

Un altro studio open label, non comparativo ad un braccio (S3A239) ha studiato l'efficacia di una dose di 0,15 mg/kg di ondansetrone seguita da 2 dosi orali di ondansetrone da 4 mg per i bambini di età < 12 anni e 8 mg per i bambini di età ≥ 12 anni (numero totale di bambini n=28).

Il completo controllo dell'emesi è stato ottenuto nel 42% dei pazienti.

PONV

L'efficacia di una singola dose di Ondansetrone nella prevenzione della nausea e del vomito post-operatorio è stata studiata in uno studio randomizzato, placebo-controllato in doppio cieco in 670 bambini di età tra 1 e 24 mesi (età post-concettuale \geq 44 settimane, peso \geq 3 kg). I soggetti inclusi avevano in programma di eseguire un intervento chirurgico selettivo in anestesia generale e avevano un livello di ASA \leq III. E' stata somministrata una singola dose di ondansetrone 0.1 mg/kg entro 5 minuti dall'induzione dell'anestesia. La percentuale dei soggetti che hanno sperimentato almeno un episodio emetico durante il periodo di valutazione delle 24 ore (ITT) è stato maggiore per i pazienti che ricevevano placebo rispetto a quelli che ricevevano ondansetrone (28% vs 11%, $p < 0.0001$).

Quattro studi in doppio cieco, controllati con placebo sono stati effettuati su 1469 pazienti maschi e femmine (2-12 anni di età) sottoposti ad anestesia generale. I pazienti sono stati randomizzati o a singole dosi di ondansetrone per via endovenosa (0,1 mg/kg per i pazienti pediatrici con peso di 40 kg o meno, 4 mg per i pazienti pediatrici con peso superiore a 40 kg (numero di pazienti = 735)) o con placebo (numero di pazienti = 734). Il farmaco in studio è stato somministrato in almeno 30 secondi, immediatamente prima o dopo l'induzione dell'anestesia. L'ondansetrone è risultato 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 della PONV nei pazienti pediatrici - La risposta al trattamento nell'arco di 24 ore

Studio	Endpoint	Ondansetrone %	Placebo %	valore p
S3A380	CR	68	39	≤ 0.001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0.001
S3A381	CR	53	17	≤ 0.001
S3GT11	no nausea	64	51	0.004
S3GT11	no vomito	60	47	0.004

CR = nessun episodio emetico, soccorso medico o sospensione

5.2. Proprietà farmacocinetiche

A seguito di somministrazione orale, l'ondansetrone è assorbito passivamente e completamente attraverso il tratto gastrointestinale ed è sottoposto ad un metabolismo di primo passaggio. Il picco di concentrazione plasmatica, dopo una dose di 8 mg, è di circa 30 ng/ml, raggiunto dopo circa 1,5 ore dalla somministrazione. Per dosi superiori a 8 mg l'aumento dell'esposizione sistemica all'ondansetrone con l'aumentare della dose è più grande di un aumento proporzionale; ciò può riflettere una certa riduzione nel metabolismo di primo passaggio alla dosi orali più elevate. La biodisponibilità media in soggetti maschi sani, dopo somministrazione orale di una singola compressa da 8 mg, è di circa 55 – 60 %. La biodisponibilità dopo somministrazione orale, viene lievemente aumentata dalla presenza di cibo ma non è alterata dagli antiacidi. Studi in volontari anziani sani hanno mostrato un lieve ma clinicamente non significativo, incremento correlato all'età sia nella biodisponibilità (65%) sia nell'emivita (5 hours) di ondansetrone.

La disponibilità dell'ondansetrone dopo dosi orali, intramuscolari ed endovenose nell'adulto è simile, con un'emivita terminale di circa 3 ore ed un volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 140 litri. Un'esposizione sistemica equivalente si ottiene dopo somministrazione intramuscolare ed endovenosa dell'ondansetrone.

Un'infusione endovenosa di 4 mg dell'ondansetrone somministrata in 5 minuti risulta in concentrazioni plasmatiche massime di circa 65 ng/ml. Dopo somministrazione intramuscolare di

ondansetrone, il picco delle concentrazioni plasmatiche di circa 25 ng/ml viene raggiunto entro 10 minuti dall'iniezione.

In seguito alla somministrazione di ondansetrone supposte, le concentrazioni plasmatiche di ondansetrone diventano rilevabili tra 15 e 60 minuti dopo la somministrazione. Le concentrazioni aumentano in modo sostanzialmente lineare, fino al raggiungimento delle concentrazioni massime di 20-30 ng/ml, in genere 6 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche in seguito diminuiscono, ma ad un ritmo più lento di quello osservato dopo somministrazione orale dovuto al continuo assorbimento di ondansetrone. La biodisponibilità assoluta di ondansetrone supposte è di circa il 60% e non è influenzata dal sesso. L'emivita della fase di eliminazione dopo somministrazione rettale è determinata dal grado di assorbimento di ondansetrone, senza clearance sistemica ed è di circa 6 ore. Le femmine mostrano un piccolo, clinicamente non significativo, aumento del tempo di dimezzamento in confronto con i maschi.

L'ondansetrone non è fortemente legato alle proteine (70-76%). L'ondansetrone viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente attraverso il metabolismo epatico mediante vie metaboliche multiple. Meno del 5% della dose assorbita viene escreta immodificata con le urine. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (polimorfismo della debrisoquina) non ha effetto sulla farmacocinetica dell'ondansetrone. Le caratteristiche farmacocinetiche dell'ondansetrone sono immodificate dopo dosaggi ripetuti.

Popolazioni speciali

Genere

Sono state osservate differenze di genere nella distribuzione di ondansetrone, con le femmine che hanno un tasso superiore e esteso di assorbimento a seguito di una dose orale e una ridotta clearance sistemica e volume di distribuzione (corretto per il peso).

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (da 1 mese a 17 anni)

Nei pazienti pediatrici di età da 1 a 4 mesi (n=19) che si dovevano sottoporre ad intervento chirurgico, peso normalizzato, la clearance era circa il 30% inferiore rispetto ai pazienti di età tra 5 e 24 mesi (n=22) ma comparabile ai pazienti di età tra 3 e 12 anni. L'emivita nella popolazione di pazienti di età tra 1 e 4 mesi era riportata di media 6.7 ore rispetto alle 2.9 ore per i pazienti di età tra 5 e 24 mesi e tra i 3 e 12 anni.

Le differenze nei parametri di farmacocinetica nella popolazione di pazienti di età tra 1 e 4 mesi può essere spiegata in parte da una percentuale di acqua più elevata nei neonati e nei bambini e da un più elevato volume di distribuzione per i medicinali solubili in acqua come l'ondansetrone.

Nei pazienti pediatrici di età tra 3 e 12 anni che si sottoponevano ad un intervento chirurgico selettivo in anestesia generale, i valori assoluti sia per la clearance che per il volume di distribuzione erano ridotti rispetto ai valori dei pazienti adulti.

Entrambi i parametri aumentavano in maniera lineare con il peso e a partire dai 12 anni di età, i valori si stavano avvicinando a quelli dei giovani adulti.

Quando i valori di clearance e di volume di distribuzione erano normalizzati dal peso corporeo, i valori di questi parametri erano simili tra i diversi gruppi di età della popolazione. L'uso del dosaggio in base al peso compensa le variazioni legate all'età ed è efficace nel normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

L'analisi farmacocinetica della popolazione è stata effettuata su 74 pazienti oncologici pediatrici di

età compresa tra 6 e 48 mesi e 41 pazienti sottoposti a chirurgia di età da 1 a 24 mesi dopo la somministrazione endovenosa di ondansetrone.

Sulla base dei parametri di farmacocinetica sulla popolazione per i pazienti di età compresa tra 1 mese e 48 mesi, la somministrazione della dose base per adulti (0,15 mg / kg per via endovenosa ogni 4 ore per 3 dosi) comporterebbe una esposizione sistemica (AUC) paragonabile a quella osservata in pazienti in chirurgia pediatrica (età compresa tra 5 a 24 mesi), i pazienti oncologici pediatrici (dai 3 ai 12 anni), a dosi simili, come mostrato nella Tabella 3. Questa esposizione (AUC) è consistente con la relazione esposizione-efficacia descritta precedentemente in soggetti pediatrici con cancro, che hanno mostrato una velocità di risposta da 50% al 90% con valori di AUC che variano da 170 a 250 ng.h/ml.

Tabella 3. Farmacocinetica in pazienti pediatrici da 1 mese a 18 anni di età.

Studio	Popolazione di pazienti (dose endovena)	Età	N	AUC (ng.h/mL)	CL (L/h/kg)	Vd _{ss} (L.kg)	T _{1/2} (h)
				Media geometrica			
S3A40319 ¹	Chirurgia (0,1 o 0,2 mg/kg)	Da 1 a 4 mesi	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ¹	Chirurgia (0,1 o 0,2 mg/kg)	Da 5 a 24 mesi	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2,3}	Cancro/Chirurgia (0,15 mg/kg q4h/0,1 o 0,2 mg/kg)	Da 1 a 48 mesi	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 ⁴	Chirurgia (2 mg o 4 mg)	Da 3 a 12 anni	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Cancro (0,15 mg/kg q4h)	Da 4 a 18 anni	21	247	0,599	1,9	2,8

1 Dose singola di Ondansetrone endovena: 0,1 o 0,2 mg/kg

2 Popolazione di pazienti PK: 64% pazienti con cancro e 36% pazienti in chirurgia

3 Popolazione stime riportate; AUC basata sulla dose di 0,15 mg/kg.

4 Singola dose di Ondansetrone endovena: 2 mg (da 3 a 7 anni) o 4 mg (da 8 a 12 anni)

Un'analisi farmacocinetica è stata eseguita su una popolazione di 428 soggetti (pazienti affetti da cancro, pazienti chirurgici e volontari sani) di età compresa tra 1 mese a 44 anni in seguito alla somministrazione endovenosa di ondansetrone. Sulla base di questa analisi, l'esposizione sistemica (AUC) di ondansetrone dopo somministrazione orale o endovenosa nei bambini e negli adolescenti era paragonabile agli adulti, con l'eccezione dei bambini di età compresa tra 1 e 4 mesi. Il volume era legato all'età ed era inferiore negli adulti rispetto ai neonati e ai bambini. La clearance è stata legata al peso ma non all'età, con l'eccezione di bambini di età compresa tra 1 e 4 mesi.

E' difficile stabilire se vi sia stata un'ulteriore riduzione della clearance legata all'età nei neonati da 1 a 4 mesi o semplicemente una variabilità intrinseca a causa del basso numero di soggetti studiati in questa fascia di età. Poiché i pazienti con meno di 6 mesi di età riceveranno solo una singola dose nella PONV una diminuzione della clearance non è probabilmente clinicamente rilevante.

Danno renale

Nei pazienti con danno renale (clearance della creatinina 15-60 ml/min), sia la clearance sistemica che il volume di distribuzione sono ridotti a seguito di somministrazione endovenosa di ondansetrone, con un conseguente lieve, ma clinicamente significativo, aumento della emivita di eliminazione (5,4 h). Uno studio in pazienti con grave danno renale che richiedono emodialisi regolare (studio tra dializzati) ha mostrato che la farmacocinetica dell'ondansetrone è sostanzialmente invariata dopo somministrazione endovenosa.

Anziani

Studi preliminari di Fase I su volontari sani anziani hanno mostrato una leggera diminuzione correlata all'età nella clearance e un aumento della emivita dell'ondansetrone. Tuttavia, un'ampia variabilità inter-soggetto ha comportato una considerevole sovrapposizione nei parametri di farmacocinetica tra i giovani (<65 anni) e pazienti anziani (≥ 65 anni) e non sono state osservate differenze nella sicurezza o efficacia tra pazienti giovani ed anziani con cancro arruolati in studi clinici CINV tali da raccomandare un dosaggio diverso per gli anziani.

In base a modelli più recenti delle concentrazioni plasmatiche di ondansetrone e esposizione-risposta, si prevede un effetto maggiore sulla QTcF in pazienti ≥ 75 anni di età rispetto ai giovani adulti. Sono previste informazioni specifiche sul dosaggio endovenoso per pazienti di oltre 65 anni di età e oltre 75 anni di età (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Dopo somministrazione orale, endovenosa o intramuscolare nei pazienti con compromissione epatica grave, la clearance sistemica di ondansetrone è notevolmente ridotta con prolungata emivita di eliminazione (15-32 ore) e una biodisponibilità orale che si avvicina al 100% a causa del metabolismo pre-sistemico ridotto. La farmacocinetica di ondansetrone dopo somministrazione come supposta non è stata valutata nei pazienti con insufficienza epatica.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non hanno rivelato particolari rischi per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

L'ondansetrone ed i suoi metaboliti si accumulano nel latte dei ratti, il rapporto latte/plasma è di 5,2.

Uno studio in canali cardiaci degli ioni umani clonati, ha mostrato che l'ondansetrone ha la potenzialità di interferire con la ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali HERG del potassio. La rilevanza clinica di questa scoperta non è chiara.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

Sodio cloruro, acido citrico monoidrato, sodio citrato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nella paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

3 anni

Dopo l'apertura, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Dopo la diluizione la soluzione per infusione deve essere usata immediatamente e non deve essere conservata.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro di tipo 1 color ambra contenenti 2 ml o 4 ml di soluzione.
Confezioni da 1, 2, 5 e 10 fiale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Solo per uso singolo. La soluzione inutilizzata deve essere eliminata.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso (anche dopo diluizione). Devono essere usate solo soluzioni trasparenti, praticamente esenti da particelle.

Può essere diluito con soluzioni per infusione contenenti: 0,9% di sodio cloruro, 5% di glucosio, 10% di mannitolo, 0,3% di potassio cloruro + 0,9% di sodio cloruro e 0,3% di potassio cloruro + 5% di glucosio ed inoltre soluzione Ringer per infusione.

Le confezioni dei prodotti non usati devono essere restituiti alla farmacia o ad altri punti di raccolta secondo le normative vigenti.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A. - Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano, Italia

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

2 mg/ml soluzione iniettabile 1 fiala in vetro da 2 ml AIC n. 037549019

2 mg/ml soluzione iniettabile 2 fiale in vetro da 2 ml AIC n. 037549021

2 mg/ml soluzione iniettabile 5 fiale in vetro da 2 ml AIC n. 037549033

2 mg/ml soluzione iniettabile 10 fiale in vetro da 2 ml AIC n. 037549045

2 mg/ml soluzione iniettabile 1 fiala in vetro da 4 ml AIC n. 037549058

2 mg/ml soluzione iniettabile 2 fiale in vetro da 4 ml AIC n. 037549060

2 mg/ml soluzione iniettabile 5 fiale in vetro da 4 ml AIC n. 037549072

2 mg/ml soluzione iniettabile 10 fiale in vetro da 4 ml AIC n. 037549084

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2008

Ottobre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: