

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. Denominazione del medicinale

Ondansetron Kabi 2 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

1 ml di soluzione iniettabile contiene:

Ondansetrone cloridrato diidrato, equivalente a 2 mg di ondansetrone.

Ogni fiala da 2 ml contiene 4 mg di ondansetrone.

Ogni fiala da 4 ml contiene 8 mg di ondansetrone.

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

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

### 3. Forma farmaceutica

Soluzione iniettabile.

Soluzione chiara e incolore.

### 4. Informazioni cliniche

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### Adulti

Ondansetron Kabi è indicato per il controllo di nausea e vomito causati dalla chemioterapia citotossica e dalla radioterapia.

Ondansetron Kabi è indicato anche per la prevenzione ed il trattamento di nausea e vomito post-operatori (PONV).

##### Popolazione pediatrica

Ondansetron Kabi è indicato nel controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia (CINV) nei bambini di età  $\geq 6$  mesi e per la prevenzione ed il trattamento del PONV nei bambini di età  $\geq 1$  mese.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per iniezione endovenosa o per infusione endovenosa dopo diluizione.

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

#### Nausea e vomito causati dalla chemioterapia e dalla radioterapia (CINV e RINV)

##### Adulti

Il potenziale emetogeno della terapia antitumorale varia a seconda delle dosi e delle associazioni dei regimi chemioterapici e radioterapici impiegati.

La via di somministrazione e la dose di Ondansetron Kabi deve essere flessibile nell'intervallo di 8-32 mg al giorno e scelta come mostrato sotto.

#### Chemioterapia e radioterapia emetogene

Nei pazienti sottoposti a chemioterapia o radioterapia emetogene, l'ondansetrone può essere somministrato per via endovenosa o per via orale.

La dose endovenosa di ondansetrone raccomandata è di 8 mg somministrati come iniezione endovenosa lenta in non meno di 30 secondi subito prima del trattamento.

Si raccomanda il trattamento orale o rettale per proteggere contro l'emesi tardiva o prolungata dopo le prime 24 ore.

Per la somministrazione orale o rettale fare riferimento al RCP di ondansetrone compresse e supposte, rispettivamente.

### Chemioterapia altamente emetogena, ad es. elevate dosi di cisplatino

Ondansetron Kabi può essere somministrato come una singola dose endovenosa di 8 mg subito prima della chemioterapia. Dosi superiori a 8 mg e fino ad un massimo di 16 mg di ondansetron possono essere somministrate solo per infusione endovenosa diluita in 50 - 100 ml di soluzione salina o di altro liquido per infusione compatibile e infuse nell'arco di non meno di 15 minuti. Una singola dose maggiore di 16 mg non deve essere somministrata a causa di un 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, una dose di 8 mg può essere somministrata attraverso iniezione endovenosa lenta in non meno di 30 secondi, seguita da due ulteriori dosi endovenose di 8 mg a 4 ore di intervallo l'una dall'altra o da un'infusione costante di 1 mg/ora fino a 24 ore.

L'efficacia di Ondansetron Kabi nella chemioterapia altamente emetogena può essere aumentata aggiungendo una singola dose endovenosa di 20 mg di desametasone fosfato sodico, somministrato prima della chemioterapia.

Si raccomanda il trattamento orale o rettale per proteggere contro l'emesi tardiva o prolungata dopo le prime 24 ore.

Per la somministrazione orale o rettale fare riferimento al RCP di ondansetron compresse e supposte, rispettivamente.

### *Popolazione pediatrica*

CINV in bambini di età  $\geq 6$  mesi e negli adolescenti:

La dose per il CINV può essere calcolata in base alla superficie corporea (BSA) o in base al peso - vedere sotto. Negli studi clinici pediatrici, ondansetron è stato somministrato per infusione endovenosa diluito in 25-50 ml di soluzione salina o di altro liquido per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6) e infuso in non meno di 15 minuti.

Il calcolo in base al peso comporta dosi maggiori rispetto al calcolo in base alla superficie corporea (vedere paragrafo 4.4).

Ondansetron Kabi deve essere diluito in destrosio 5% o in sodio cloruro allo 0,9% o in altre soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.6) e somministrato per via endovenosa in non meno di 15 minuti.

Non ci sono dati da studi clinici controllati sull'uso di Ondansetron Kabi nella prevenzione di nausea e vomito ritardati o prolungati indotti da chemioterapia.

Non ci sono dati da studi clinici controllati sull'uso di Ondansetron Kabi per nausea e vomito indotti da radioterapia nei bambini.

Dosaggio in funzione della BSA:

Ondansetron Kabi deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia sotto forma di una singola dose endovenosa di  $5 \text{ mg/m}^2$ . La dose endovenosa non deve eccedere gli 8 mg.

La somministrazione per via orale può iniziare 12 ore dopo e può essere protratta fino a 5 giorni. Vedere la tabella 1 sotto.

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

Tabella 1: dosaggio per nausea e vomito indotti da chemioterapia in base alla BSA - Bambini di età  $\geq 6$  mesi e adolescenti<sup>a</sup>

BSA	Giorno 1 <sup>b,c</sup>	Giorni 2-6 <sup>c</sup>
$< 0,6 \text{ m}^2$	$5 \text{ mg/m}^2$ e.v. più 2 mg di sciroppo dopo 12 ore	2 mg sciroppo ogni 12 ore
$\geq 0,6 \text{ m}^2$ fino a $\leq 1,2 \text{ m}^2$	$5 \text{ mg/m}^2$ e.v. più 4 mg sciroppo o compresse dopo 12 ore	4 mg sciroppo o compressa dopo 12 ore

$\geq 1.2 \text{ m}^2$	5 mg/ m <sup>2</sup> o 8 mg ev più 8 mg di sciroppo o compressa dopo 12 ore	8 mg di sciroppo o compressa ogni 12 ore
------------------------	---	--

<sup>a</sup> Non tutte le forme farmaceutiche possono essere disponibili

<sup>b</sup> La dose endovenosa non deve superare gli 8 mg

<sup>c</sup> La dose totale nelle 24 ore (somministrata in dosi divise) non deve superare la dose per adulti di 32 mg.

Dosaggio in base al peso corporeo:

Il dosaggio in base al peso corporeo risulta in una maggiore dose totale giornaliera in confronto al dosaggio per BSA (vedere paragrafi 4.4).

Ondansetron Kabi deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia come singola dose endovenosa di 0,15 mg/kg. La dose endovenosa singola non deve superare gli 8 mg. Ad intervalli di 4 ore possono essere somministrate due ulteriori dosi per via endovenosa. La dose totale nelle 24 ore (somministrata in dosi divise) non deve superare la dose per adulti di 32 mg.

Il dosaggio per via orale può iniziare 12 ore dopo e può continuare fino a 5 giorni. Vedere la tabella 2 sotto.

Tabella 2: Dosaggio per nausea e vomito indotti da chemioterapia in base al peso corporeo - Bambini di età  $\geq 6$  mesi e adolescenti<sup>a</sup>

Peso corporeo	Giorno 1 <sup>b,c</sup>	Giorni 2-6 <sup>c</sup>
$\leq 10 \text{ kg}$	Fino a tre dosi da 0,15 mg/kg e.v. ogni 4 ore	2 mg sciroppo ogni 12 ore
$> 10 \text{ kg}$	Fino a tre dosi da 0,15 mg/kg e.v. ogni 4 ore	4 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore

<sup>a</sup> Non tutte le forme farmaceutiche possono essere disponibili

<sup>b</sup> La dose endovenosa non deve superare gli 8 mg

<sup>c</sup> La dose totale nelle 24 ore (somministrata in dosi divise) non deve superare la dose per adulti di 32 mg.

### Anziani

Nei pazienti dai 65 ai 74 anni di età può essere seguito lo schema posologico degli adulti. Tutte le dosi endovenose devono essere diluite in 50 - 100 ml di soluzione salina o altro liquido per infusione compatibile (vedere il paragrafo 6.6) e infuse nell'arco di 15 minuti.

Nei pazienti di 75 anni o più anziani, la dose endovenosa iniziale di Ondansetron Kabi non deve superare gli 8 mg. Tutte le dosi endovenose devono essere diluite in 50 - 100 ml di soluzione salina o altro liquido per infusione compatibile (vedere il 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 4 ore di intervallo l'una dall'altra (vedere il paragrafo 5.2).

### Pazienti con danno renale

Non è richiesto nessun cambiamento della dose giornaliera o della frequenza di somministrazione o della via di somministrazione.

### Pazienti con compromissione epatica

La clearance di Ondansetron Kabi è significativamente ridotta e l'emivita sierica significativamente prolungata in soggetti con compromissione della funzione epatica moderata o grave. In questi pazienti non deve essere superata una dose totale giornaliera di 8 mg.

### Pazienti con metabolismo lento della sparteina/debrisoquina

L'emivita di eliminazione dell'ondansetron non è alterata nei soggetti classificati come metabolizzatori lenti della sparteina e della debrisoquina. Di conseguenza, in tali pazienti dosi ripetute daranno livelli di esposizione al farmaco che non differiscono da quelli della

popolazione generale. Non è richiesto nessun adeguamento della dose giornaliera o della frequenza di somministrazione.

#### Nausea e vomito post-operatori (PONV)

##### *Prevenzione del PONV*

##### *Adulti:*

Per la prevenzione della nausea e del vomito post-operatorio, la dose raccomandata di Ondansetron Kabi iniettabile è di 4 mg in singola dose attraverso un'iniezione endovenosa lenta in non meno di 30 secondi somministrata all'induzione dell'anestesia.

##### *Trattamento del PONV già in atto*

Per il trattamento del PONV quando si è già instaurato si raccomanda la somministrazione di una singola dose di 4 mg attraverso un'iniezione endovenosa lenta in non meno di 30 secondi.

##### *Popolazione pediatrica*

Nausea e vomito post-operatorio (PONV) nei bambini di età  $\geq 1$  mese e adolescenti.

Per la prevenzione del PONV nei pazienti pediatrici che hanno subito un intervento chirurgico sotto anestesia generale, una singola dose di Ondansetron Kabi può essere somministrata attraverso un'iniezione endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi) alla dose di 0,1 mg/kg fino ad una dose massima di 4 mg prima, durante o dopo l'induzione dell'anestesia.

Per il trattamento del PONV nei pazienti pediatrici dopo intervento chirurgico in anestesia generale, Ondansetron Kabi può essere somministrato in dose singola tramite un'iniezione endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi) alla dose di 0,1 mg/kg fino ad una dose massima di 4 mg.

Non ci sono dati sull'utilizzo di Ondansetron Kabi per il trattamento del vomito post-operatorio nei bambini al di sotto dei 2 anni.

##### *Anziani*

L'esperienza nell'impiego dell'ondansetron per la prevenzione ed il trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV) nella popolazione anziana è limitata, tuttavia l'ondansetron è ben tollerato nei pazienti di età superiore ai 65 anni in trattamento chemioterapico.

#### Popolazioni speciali

##### *Pazienti con danno renale*

Non è richiesto nessun aggiustamento della dose giornaliera, della frequenza o della via di somministrazione.

##### *Pazienti con compromissione epatica*

La clearance di Ondansetron Kabi è significativamente ridotta e l'emivita sierica è aumentata in maniera significativa nei soggetti con diminuzione moderata o severa della funzione epatica. In questi pazienti la dose massima giornaliera non deve essere superiore a 8 mg (per via orale o parenterale).

##### *Pazienti con metabolismo lento della sparteina/debrisoquina*

Nei soggetti classificati come metabolizzatori lenti della sparteina e debrisoquina, l'emivita dell'ondansetron non è alterata. Pertanto in questi pazienti dosi ripetute non porteranno a livelli di esposizione al farmaco diversi da quelli della popolazione generale. Non è richiesta nessuna modifica della dose giornaliera o della frequenza delle dosi.

### **4.3 Controindicazioni**

Uso concomitante di apomorfina (vedere paragrafo 4.5).

Ipersensibilità a qualsiasi componente della preparazione.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Reazioni di ipersensibilità sono state riscontrate nei pazienti che hanno manifestato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi del recettore 5-HT<sub>3</sub>.

Reazioni a livello dell'apparato respiratorio devono essere trattate a livello sintomatico e i medici devono porre ad esse particolare attenzione in quanto possono essere precursori di reazioni di ipersensibilità.

L'ondansetrone aumenta l'intervallo QT in modo dose-dipendente (vedere paragrafo 5.1). Inoltre, durante la fase post-marketing, sono stati riferiti casi di Torsione di Punta in pazienti trattati con ondansetrone. L'ondansetrone deve essere evitato nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo. L'ondansetrone deve essere somministrato con cautela ai pazienti che hanno o che possono sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc, compresi i pazienti con alterazioni elettrolitiche, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia o pazienti che assumono altri medicinali che portano al prolungamento del QT o ad alterazioni elettrolitiche. Ipokaliemia ed ipomagnesemia 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 inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI)). Se il trattamento concomitante di ondansetrone con altri farmaci serotoninergici è clinicamente giustificato, si consiglia una appropriata osservazione del paziente.

Poiché è noto che l'ondansetrone aumenta il tempo di transito nell'intestino crasso, i pazienti con segni di ostruzione intestinale sub-acuta devono essere monitorati in seguito alla somministrazione.

Nei pazienti che hanno subito un intervento chirurgico adenotonsillare la prevenzione della nausea e del vomito con l'ondansetrone può mascherare un sanguinamento occulto. Perciò questi pazienti devono essere seguiti attentamente dopo la somministrazione di ondansetrone.

Questo medicinale contiene 2,3 mmol (o 53,5 mg) di sodio per dose. Ciò deve essere preso in considerazione nei pazienti in dieta controllata per il sodio.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### **CINV**

Quando si calcola la dose su una base mg/kg e si somministrano tre dosi a intervalli di 4 ore, la dose totale giornaliera sarà maggiore di quando si somministra una dose singola di 5 mg/m<sup>2</sup> seguita da una dose orale. L'efficacia comparativa di questi due differenti schemi posologici non è stata investigata in studi clinici. Un confronto crociato indica un'efficacia simile per entrambi gli schemi (vedere paragrafo 5.1).

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

Non c'è evidenza che l'ondansetrone induca o inibisca il metabolismo di altri farmaci comunemente co-somministrati. Studi specifici hanno mostrato che non ci sono interazioni quando l'ondansetrone viene somministrato con alcool, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadolo, morfina, lidocaina, tiopentale o propofol.

L'ondansetrone è metabolizzato da molteplici enzimi epatici del citocromo P-450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. A causa della molteplicità degli enzimi metabolici in grado di metabolizzare l'ondansetrone, l'inibizione dell'enzima o l'attività ridotta di un enzima (ad esempio mancanza genetica di CYP2D6) è normalmente compensata da altri enzimi e potrebbe verificarsi un piccolo o non significativo cambiamento della clearance totale dell'ondansetrone e della dose di farmaco richiesta.

Deve essere prestata attenzione quando ondansetrone viene somministrato in concomitanza a farmaci che prolungano l'intervallo QT e/o causano anomalie elettrolitiche. (Vedere paragrafo 4.4)

L'uso di Ondansetrone con farmaci che prolungano il QT può provocare ulteriore prolungamento dell'intervallo QT. L'uso concomitante di ondansetrone con farmaci cardi tossici (es. antracicline (come la doxorubicina, daunorubicina o trastuzimab), 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).

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 SSRI e gli SNRI) (vedere paragrafo 4.4).

### **Apomorfina**

Sulla base dei report che documentano ipotensione profonda e perdita di coscienza quando l'ondansetrone è somministrato con Apomorfina cloridrato è controindicato l'uso concomitante con apomorfina.

### **Fenitoina, carbamazepina e rifampicina**

Nei pazienti trattati con induttori potenti del CYP3A4 (i.e. fenitoina, carbamazepina e rifampicina), la clearance orale dell'ondansetrone è stata aumentata e la concentrazione ematica dell'ondansetrone è stata diminuita.

### **Tramadolo**

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

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

La valutazione degli studi sperimentali nell'animale non indica effetti dannosi diretti od indiretti sullo sviluppo embrionale/fetale, sulla gestazione e sullo sviluppo peri e post-natale. Tuttavia poiché gli studi condotti nell'animale non sono sempre predittivi della risposta umana, l'uso di ondansetrone in gravidanza non è raccomandato.

### Allattamento

Test hanno dimostrato che l'ondansetrone passa nel latte degli animali che allattano. Pertanto si raccomanda che le madri in trattamento con l'ondansetrone non allattino al seno i loro bambini.

### Fertilità

Non ci sono informazioni sugli effetti di ondansetrone sulla fertilità umana.

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

Nei test psicomotori l'ondansetrone non modifica le prestazioni, né causa sedazione. Sulla base della farmacologia dell'ondansetrone non si prevedono effetti dannosi su tali attività.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi sono elencati di seguito per classe di sistemi ed organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ). Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni sono stati generalmente determinati sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici, considerando anche l'incidenza rilevata nel gruppo placebo. Gli eventi rari e molto rari sono stati generalmente determinati da dati provenienti dalle segnalazioni spontanee post-marketing.

Le seguenti frequenze sono stimate sulla base delle dosi standard raccomandate di ondansetrone, in relazione alla indicazione e alla formulazione. I profili degli eventi avversi nei bambini e adolescenti erano comparabili a quelli osservati negli adulti.

<b>Molto comune</b> ≥1/10	<b>Comune</b> ≥1/100, <1/10	<b>Non comune</b> ≥1/1.000, <1/100	<b>Raro</b> ≥1/10.000, <1/1.000	<b>Molto raro</b> <1/10.000
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				
			Reazioni di ipersensibilità immediata a volte gravi, inclusa anafilassi <sup>1</sup> .	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>				
Cefalea		Crisi convulsive, disturbi del movimento (comprese reazioni extrapiramidali come reazioni distoniche, crisi oculogire e discinesia) <sup>2</sup> .	Capogiri durante la somministrazione e.v. rapida	
<b>Patologie dell'occhio</b>				
			Disturbi visivi transitori (e.g. visione offuscata) soprattutto durante la somministrazione e.v.	Cecità transitoria soprattutto durante la somministrazione endovenosa <sup>3</sup> .
<b>Patologie cardiache</b>				
		Aritmie, dolore toracico con o senza depressione del segmento ST, bradicardia	Prolungamento del QTc (incluso Torsione di punta)	
<b>Patologie vascolari</b>				
	Sensazione di calore o vampate di calore.	Ipotensione		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>				
		Singhiozzo		
<b>Patologie gastrointestinali</b>				
	Costipazione			
<b>Patologie epatobiliari</b>				
		Aumenti asintomatici nei test di funzionalità epatica <sup>4</sup> .		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>				
				Eruzione tossica cutanea ( inclusa necrosi epidermica tossica)
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>				

<b>Molto comune</b> ≥1/10	<b>Comune</b> ≥1/100, <1/10	<b>Non comune</b> ≥1/1.000, <1/100	<b>Raro</b> ≥1/10.000, <1/1.000	<b>Molto raro</b> <1/10.000
	Reazioni locali nel sito di iniezione e.v. in particolare per somministrazione ripetuta			

<sup>1</sup> Anafilassi che può essere pericolosa per la vita. Le reazioni di ipersensibilità sono state osservate anche nei pazienti che hanno mostrato questi sintomi con altri recettori antagonisti selettivi 5HT<sub>3</sub>.

<sup>2</sup> Osservate senza evidenza definitiva di sequele cliniche persistenti.

<sup>3</sup> La maggior parte dei casi di cecità segnalati si è risolta entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto agenti chemioterapici, che includevano il cisplatino. Alcuni casi di cecità transitoria sono stati segnalati essere di origine corticale.

<sup>4</sup> Questi eventi sono stati osservati comunemente in pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino.

### Segnalazioni 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## 4.9 Sovradosaggio

### Segni e sintomi

L'esperienza di sovradosaggio con ondansetrone è limitata. Nella maggior parte dei casi i sintomi erano simili a quelli già riportati nei pazienti ai quali erano state somministrate le dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni che sono state segnalate includono disturbi alla vista, grave stipsi, ipotensione ed un episodio vasovagale con blocco AV transitorio di secondo grado. L'ondansetrone prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente. Nei casi di sovradosaggio si raccomanda il monitoraggio ECG.

### 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 c'è un antidoto specifico per l'ondansetrone; per questa ragione, in tutti i casi di sospetto di sovradosaggio, deve essere somministrata una terapia sintomatica e di supporto appropriata.

L'uso dell'ipocacuana per il trattamento del sovradosaggio di ondansetrone non è raccomandato, poiché è improbabile la risposta dei pazienti in considerazione dell'azione antiemetica dell'ondansetrone stesso.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5HT<sub>3</sub>)

Codice ATC: A04AA01

L'ondansetrone è un antagonista potente e altamente selettivo per il recettore 5-HT<sub>3</sub>. Il suo esatto meccanismo d'azione nel controllo della nausea e del vomito non è conosciuto.

Gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare il rilascio di 5HT nell'intestino tenue che provoca un riflesso del vomito mediante l'attivazione delle vie afferenti vagali attraverso i recettori 5HT<sub>3</sub>. L'ondansetrone blocca l'attivazione di questi riflessi. L'attivazione delle vie afferenti vagali può causare anche un rilascio di 5-HT nell'area postrema, situata sul pavimento



del quarto ventricolo, e questo può anche favorire l'emesi attraverso un meccanismo centrale. Perciò l'effetto dell'ondansetrone nel controllo della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia citotossica e dalla radioterapia è probabilmente dovuto alla sua azione antagonista sui recettori 5-HT<sub>3</sub> dei neuroni localizzati a livello del sistema nervoso periferico e centrale.

Il meccanismo d'azione nel controllo della nausea e del vomito post-operatori non è noto ma ci possono essere vie comuni con la nausea e il vomito indotti da citotossici.

L'ondansetrone non altera la concentrazione di prolattina nel plasma.

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

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 erano pari a 8 mg e 32 mg infusi per via endovenosa in 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 indotti da chemioterapia è stata attestata in uno studio randomizzato in doppio cieco su 415 pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni (S3AB3006). Durante i giorni di chemioterapia, i pazienti hanno ricevuto ondansetrone 5 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa + ondansetrone 4 mg per via orale dopo 8-12 ore oppure ondansetrone 0,45 mg/kg per via endovenosa + placebo per via orale dopo 8-12 ore. Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetrone sciroppo due volte al giorno per 3 giorni. Il controllo completo del vomito nel giorno peggiore della chemioterapia è stato del 49% (5 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa + 4 mg di ondansetrone per via orale) e 41% (0,45 mg/kg per via endovenosa + placebo per via orale). Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetrone sciroppo due volte al giorno per 3 giorni. Complessivamente non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

Uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo (S3AB4003) condotto su 438 pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni ha dimostrato il completo controllo del vomito nel giorno peggiore della chemioterapia su:

- 73% dei pazienti quando ondansetrone è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 5 mg/m<sup>2</sup> con 2-4 mg di desametasone per via orale.
- 71% dei pazienti quando ondansetrone è stato somministrato come sciroppo alla dose di 8 mg insieme a 2-4 mg di desametasone per via orale nei giorni di chemioterapia.

Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetrone sciroppo due volte al giorno per due giorni. Complessivamente non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

L'efficacia di ondansetrone su 75 bambini di età compresa tra 6 e 48 mesi è stata oggetto di indagine in uno studio in aperto, non comparativo, ad un braccio solo (S3A40320). Tutti i bambini hanno ricevuto tre dosi da 0,15 mg/kg di ondansetrone per via endovenosa, somministrato 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia e poi alla quarta ed all'ottava ora dopo la prima dose. Il controllo completo del vomito è stato ottenuto nel 56% dei pazienti.

Un altro studio in aperto, non comparativo, ad un solo braccio (S3A239) ha indagato l'efficacia di una dose per via endovenosa di 0,15 mg/kg di ondansetrone seguita da due dosi orali di ondansetrone da 4 mg per bambini di età <12 anni e 8 mg per bambini di età ≥12 anni

(numero totale di bambini n=28). Il controllo completo dell'emese è stato raggiunto nel 42% dei pazienti.

#### PONV

L'efficacia di una singola dose di ondansetrone nella prevenzione della nausea e del vomito post-operatorio è stata indagata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 670 bambini di età compresa fra 1 e 24 mesi (età post-concepimento  $\geq 44$  settimane, peso  $\geq 3$  kg). I soggetti reclutati sono stati messi in lista per essere sottoposti ad un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale e hanno ottenuto uno stato ASA  $\leq III$ . Una singola dose di ondansetrone 0,1 mg/kg è stata somministrata entro cinque minuti dopo induzione dell'anestesia. La proporzione dei soggetti che ha avuto almeno un episodio di vomito durante il periodo di valutazione di 24 ore (ITT) è stato maggiore per i pazienti nel gruppo placebo rispetto a quelli in trattamento con ondansetrone (28% vs 11%,  $p < 0,0001$ ).

Sono stati condotti 4 studi, in doppio cieco, controllati verso placebo in 1.469 pazienti maschi e femmine (di età compresa fra 2 e 12 anni) sottoposti ad anestesia generale. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o dosi singole per via endovenosa di ondansetrone (0,1 mg/kg per pazienti pediatrici di peso pari o inferiore a 40 kg, 4 mg per pazienti pediatrici di peso superiore a 40 kg; numero di pazienti = 735) o placebo (numero di pazienti = 734). Il farmaco in studio è stato somministrato in almeno 30 secondi, immediatamente prima dell'induzione dell'anestesia o subito dopo. L'ondansetrone è stato 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 del PONV nei pazienti pediatrici - Risposta al trattamento nelle 24 ore

Studio	Endpoint	% di Ondansetro n	% di Placebo	Valore di 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 vomito	60	47	0,004

CR = nessun episodio di emese, soccorso o ritiro dallo studio.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dell'ondansetrone non sono cambiate a dosi ripetute. Una correlazione diretta tra la concentrazione nel plasma e l'effetto antiemetico non è stata stabilita.

### Assorbimento

Un'infusione endovenosa di 4 mg dell'ondansetrone somministrata in oltre 5 minuti porta ad un picco della concentrazione plasmatica di circa 65 ng/ml.

### Distribuzione

La disponibilità dell'ondansetrone a seguito di un dosaggio orale, intramuscolare (IM) ed endovenoso (ev) è simile per quanto riguarda il volume di distribuzione allo stato stazionario che è di circa 140 litri. L'esposizione equivalente sistemica è raggiunta dopo la somministrazione intramuscolare ed endovenosa di ondansetrone.

L'ondansetrone non è legato fortemente alle proteine (70-76%).

### Biotrasformazione

L'ondansetrone viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente per metabolismo epatico attraverso molteplici vie enzimatiche. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (il polimorfismo della debrisoquina) non ha effetti sulla farmacocinetica dell'ondansetrone.

#### Eliminazione

Meno del 5% della dose assorbita viene eliminata inalterata nelle urine.  
L'emivita è di circa 3 ore.

#### Popolazioni speciali

##### *Differenze dovute al sesso*

Sono state dimostrate differenze dovute al sesso nella disponibilità di ondansetrone, con le femmine che hanno una maggiore velocità e grado di assorbimento a seguito di una dose orale e una ridotta clearance sistemica e volume di distribuzione (aggiustato per il peso).

##### *Bambini e adolescenti (da 1 mese a 17 anni)*

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 4 mesi (n=19) sottoposti ad intervento chirurgico, la clearance normalizzata al peso corporeo era più lenta di circa il 30% rispetto a quella dei pazienti di età compresa tra 5 e 24 mesi (n=22), ma comparabile a quella dei pazienti di età compresa tra i 3 e i 12 anni. L'emivita nella popolazione dei pazienti di età compresa tra 1 e 4 mesi è stata riportata con un valore medio di 6,7 ore in confronto alle 2,9 ore dei pazienti nell'intervallo di età compresa tra i 5 e i 24 mesi e tra i 3 e i 12 anni. Le differenze nei parametri farmacocinetici nella popolazione dei pazienti di età compresa fra 1 e 4 mesi possono essere spiegate in parte dalla maggiore percentuale di acqua corporea totale nei neonati e nei lattanti e dal più elevato volume di distribuzione per farmaci solubili in acqua come l'ondansetrone.

In uno studio su pazienti pediatrici di età dai 3 ai 12 anni che sono stati sottoposti ad intervento chirurgico elettivo in anestesia generale, i valori assoluti sia della clearance che del volume di distribuzione dell'ondansetrone erano ridotti in confronto ai valori dei pazienti adulti. Entrambi i parametri sono aumentati in modo lineare con il peso e da 12 anni di età in poi i valori si avvicinavano a quelli dei giovani adulti. Quando i valori di clearance e del volume di distribuzione sono stati normalizzati in base al peso corporeo, i valori di questi parametri risultavano simili tra le popolazioni in base ai diversi raggruppamenti di età. L'impiego di una tecnica di dosaggio che tenga conto del peso compensa le modifiche legate 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 affetti da cancro, pazienti chirurgici e volontari sani) di età compresa tra 1 mese e 44 anni dopo somministrazione endovenosa di ondansetrone. In base a questa analisi, l'esposizione sistemica (AUC) di ondansetrone a seguito di una dose orale o endovenosa nei bambini e adolescenti era comparabile agli adulti, con l'eccezione di bambini di età da 1 a 4 mesi. Il volume era correlato all'età ed era inferiore negli adulti rispetto a neonati e bambini. La clearance era correlata al peso ma non all'età con l'eccezione dei neonati da 1 a 4 mesi di età. È difficile concludere se ci sia stata una ulteriore riduzione nella clearance correlata all'età nei neonati da 1 a 4 mesi o semplicemente inerente alla variabilità imputabile al ridotto numero di soggetti studiati in questo gruppo di età. Dal momento che i pazienti di età inferiore a 6 mesi riceveranno unicamente una singola dose nel PONV una clearance ridotta non è verosimilmente rilevante dal punto di vista clinico.

##### *Anziani*

Studi iniziali di fase I su volontari sani anziani hanno mostrato una lieve diminuzione correlata all'età della clearance e un aumento dell'emivita dell'ondansetrone. Tuttavia l'ampia variabilità individuale ha provocato una considerevole sovrapposizione nei parametri farmacocinetici tra giovani (<65 anni) e soggetti anziani (≥65 anni) e non c'erano differenze di sicurezza o efficacia osservate tra pazienti giovani e anziani con tumore arruolati in studi clinici CINV tali da sostenere una diversa raccomandazione di dosaggio per gli anziani. Sulla base di concentrazioni plasmatiche di ondansetrone e modelli esposizione-risposta più recenti, un effetto maggiore sulla QTcF è previsto in pazienti di età ≥75 anni rispetto ai giovani adulti.

Sono fornite informazioni specifiche di dosaggio per i pazienti oltre i 65 anni di età e oltre 75 anni di età per il dosaggio ev (vedere paragrafo 4.2).

#### *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 della somministrazione endovenosa di ondansetrone, portando a un leggero ma clinicamente insignificante aumento nell'emivita di eliminazione (5,4 ore). Uno studio in pazienti con grave danno renale che richiedevano emodialisi regolare (studiati tra una dialisi e l'altra) ha mostrato che la farmacocinetica dell'ondansetrone è essenzialmente invariata a seguito della somministrazione endovenosa.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica grave, la clearance sistemica dell'ondansetrone è ridotta notevolmente con una prolungata emivita di eliminazione (15-32 ore).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

L'ondansetrone ed i suoi metaboliti si accumulano nel latte dei ratti, il rapporto latte/plasma era di 5,2:1.

Uno studio su canali ionici cardiaci umani clonati ha mostrato che l'ondansetrone ha la capacità di influenzare la ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali del potassio hERG. L'importanza clinica di questo risultato è incerta.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sodio cloruro  
Sodio citrato diidrato  
Acido citrico monoidrato  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Ondansetron Kabi iniettabile non deve essere somministrato nella stessa siringa o infusione di qualsiasi altro medicinale.

Ondansetron Kabi iniettabile deve essere miscelato solo con quelle soluzioni che sono raccomandate nel paragrafo 6.6.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Chiuso

4 anni

#### Iniezione

Dopo la prima apertura il prodotto medicinale deve essere usato subito.

#### Infusione

È stata dimostrata la stabilità chimica-fisica del prodotto in uso per 48 ore a 25°C con le soluzioni riportate nel paragrafo 6.6.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato subito. Se non è usato subito, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità di chi utilizza il prodotto e non devono essere più lunghi di 24 ore a 2-8°C, posto che la diluizione sia stata eseguita in condizioni asettiche controllate e convalidate.

Le soluzioni diluite devono essere conservate protette dalla luce.

#### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Tenere le fiale nell'astuccio per proteggerle dalla luce.  
Per le condizioni di conservazione dei prodotti medicinali diluiti, vedere il paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Fiale di vetro di tipo I chiare.

##### **2 ml:**

Confezioni: 1, 5 e 10 fiale

##### **4 ml:**

Confezioni: 1, 5 e 10 fiale.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Ondansetron Kabi 2 mg/ml può essere diluito con le seguenti soluzioni per infusione:

soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9% p/v))

soluzione di glucosio 50 mg/ml (5% p/v)

soluzione di mannitolo 100 mg/ml (10% p/v)

soluzione di ringer lattato.

Le soluzioni diluite devono essere conservate al riparo dalla luce.

Nota:

Le fiale di Ondansetron Kabi iniettabile non devono essere autoclavate.

#### **7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Fresenius Kabi Italia S.r.l.

Via Camagre, 41 - 37063 Isola della Scala (VR)

#### **8. Numero dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

2 mg/ml soluzione iniettabile 1 fiala da 2 ml      A.I.C. n. 037389018

2 mg/ml soluzione iniettabile 5 fiale da 2 ml      A.I.C. n. 037389020

2 mg/ml soluzione iniettabile 10 fiale da 2 ml      A.I.C. n. 037389032

2 mg/ml soluzione iniettabile 1 fiala da 4 ml      A.I.C. n. 037389044

2 mg/ml soluzione iniettabile 5 fiale da 4 ml      A.I.C. n. 037389057

2 mg/ml soluzione iniettabile 10 fiale da 4 ml      A.I.C. n. 037389069

#### **9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Data della prima autorizzazione: 3 Novembre 2008

Data del rinnovo più recente: 10 Giugno 2013

#### **10. Data di revisione del testo**