

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

DATA: Agosto 2012

Comunicazione rivolta agli operatori sanitari e relativa ad ondansetron (Zofran e generici) e al prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT – nuova restrizione del dosaggio per l'uso endovenoso (IV)

Egregio Dottore,

Riassunto

- Una singola dose di ondansetron somministrata per via endovenosa per la prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia (CINV) negli adulti, **non deve superare i 16 mg** (infusi in un periodo di tempo non inferiore a 15 minuti).
- Ondansetron provoca un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo elettrocardiografico QT corretto (QTc), che può indurre Torsione di Punta (TdP), una aritmia cardiaca potenzialmente pericolosa per la vita. A causa di questo potenziale rischio per la salute, vi sono nuove restrizioni della dose d'uso di ondansetron somministrato per via endovenosa.
- Ondansetron deve essere evitato nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo.
- Deve essere utilizzata la massima cautela se si somministra ondansetron a pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT o aritmie cardiache. Questi includono alterazioni elettrolitiche, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie, o uso di altri farmaci che inducono alterazioni elettrolitiche. L'ipopotassiemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di ondansetron.
- Si deve usare cautela quando ondansetron viene somministrato contemporaneamente a farmaci citotossici o ad altri medicinali che prolungano l'intervallo QT.
- Non ci sono modifiche del dosaggio raccomandato nella CINV in pazienti adulti relativamente alle formulazioni di ondansetron per uso orale e rettale.
- Non vi sono modifiche al dosaggio raccomandato per la prevenzione e il trattamento di nausea e vomito post-operatori (PONV) in pazienti adulti relativamente alle formulazioni di ondansetron per uso IV e orale.
- Non vi sono modifiche nel dosaggio raccomandato per la somministrazione di ondansetron per via IV e orale utilizzato per le indicazioni nella popolazione pediatrica.

Ulteriori informazioni sugli aspetti di sicurezza

Il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc e di aritmie cardiache, correlati all'uso di ondansetron, sono già inclusi nell'RCP e nel Foglio Illustrativo. Tuttavia, l'esatta entità del prolungamento QTc per ondansetron non era stata precedentemente stabilita.

I risultati di uno studio recentemente completato dimostrano che ondansetron causa un prolungamento dose-dipendente del QTc. Si è trattato di uno studio crossover, in cieco, randomizzato, controllato con placebo e con confronto attivo (moxifloxacina) condotto su 58 donne e uomini adulti sani. Le dosi di ondansetron somministrate erano di 8 e 32 mg e sono state infuse per via endovenosa (IV) in 15 minuti.

Alla dose di 32 mg IV infusa in 15 minuti, il massimo prolungamento medio dell'intervallo QTc è stato pari a circa 20 millisecondi. Tale prolungamento indica che questa dose può determinare un incremento clinicamente significativo dell'intervallo QT in alcuni individui. Alla dose di 8 mg IV infusi in 15 minuti, il massimo prolungamento medio del QTc è stato di circa 6 millisecondi, che è generalmente considerato associato ad un minor rischio di proaritmia. In questo studio, non ci sono stati rilevamenti del QTc maggiori di 480 millisecondi e non si sono verificati aumenti del QTc maggiori di 60 millisecondi. Nessun cambiamento significativo è stato osservato negli intervalli elettrocardiografici PR e QRS.

Estrapolando quanto osservato in questo studio, si può prevedere che una dose endovenosa di 16 mg infusa in 15 minuti possa causare un prolungamento del QTc pari a 9.1 millisecondi (95% intervallo di confidenza 11.2). Si prevede che i vari dosaggi delle formulazioni per la somministrazione orale e rettale abbiano un effetto inferiore a 10 millisecondi sul prolungamento del QTc.

Nonostante le differenze nel grado di prolungamento del QT tra le dosi testate in questo studio, sono stati segnalati attraverso la sorveglianza post-marketing casi di prolungamento QT e TdP in pazienti che assumevano ondansetron sia ad alte che a basse dosi.

I risultati dello studio hanno portato alla nuova raccomandazione che una singola dose di ondansetron somministrata per via endovenosa per la prevenzione del CINV negli adulti non deve superare i 16 mg IV (infusa per almeno 15 minuti).

Questa comunicazione non costituisce la presentazione completa del profilo di rischio di ondansetron. Si prega di consultare le informazioni sul prodotto (RCP e Foglio Illustrativo) per ulteriori informazioni sulla sicurezza.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Zofran (e degli altri medicinali a base di ondansetron in fiale) è attualmente in fase di revisione e includerà nuove informazioni di sicurezza sul rischio di prolungamento del QTc e di aritmia cardiaca a seguito dell'utilizzo di ondansetron, come di seguito indicato:

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Relativamente alla posologia per gli adulti nel trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia, sarà riportata la frase seguente:

“Una dose singola per uso endovenoso di 16 mg diluita in 50-100 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9 %) o altro fluido compatibile per infusione (vedere paragrafo 6.6) e somministrata per infusione, per almeno 15 minuti, immediatamente prima del trattamento chemioterapico.

Una singola dose per via endovenosa maggiore di 16 mg non deve essere somministrata a causa dell'aumento del rischio dose-dipendente di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).”

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

“Sono state riportate raramente modifiche transitorie dell'ECG, incluso prolungamento dell'intervallo QT in pazienti che avevano assunto ondansetron.

Inoltre, durante la fase post-marketing, sono stati riportati casi di Torsione di Punta in pazienti trattati con ondansetron. Ondansetron deve essere somministrato con cautela ai pazienti che hanno o che possono sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc. Queste condizioni comprendono pazienti con alterazioni elettrolitiche, con sindrome congenita del QT lungo, o che assumono altri medicinali che portano al prolungamento del QT. Pertanto, si deve usare cautela nei pazienti con disturbi del ritmo cardiaco o della conduzione, nei pazienti trattati con agenti anti-aritmici o beta-bloccanti e nei pazienti con alterazioni elettrolitiche significative.”

4.8 Effetti indesiderati

“Patologie cardiache

Raro: prolungamento dell'intervallo QTc (incluso Torsione di Punta)”

5.1 Proprietà farmacodinamiche

“Prolungamento dell'intervallo QT

L'effetto di ondansetron 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 ondansetron 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 elettrocardiograficamente non sono stati osservati cambiamenti significativi.”

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle loro reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza.