

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondansetrone Teva 4 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 4 mg di ondansetrone come ondansetrone cloridrato diidrato.

#### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 88.8 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa oblunga rivestita con film, di colore giallo, con impressa su un lato la cifra "4" e liscia sull'altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### *Adulti*

- Nausea e vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia.
- Prevenzione della nausea e del vomito post-operatori.

##### *Bambini e adolescenti*

- L'ondansetrone è indicato per il trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica per bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni.
- Nei bambini non sono stati condotti studi sull'uso di ondansetrone somministrato per via orale nella prevenzione o nel trattamento di nausea e vomito post-operatori; l'iniezione endovenosa (ev) può essere raccomandata a questo scopo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### **Nausea e Vomito Indotti da Chemioterapia e Radioterapia (CINV e RINV)**

Il potenziale emetogeno delle terapie antitumorali varia a seconda delle dosi e delle combinazioni di chemioterapia e radioterapia utilizzate. La via di somministrazione ed il regime posologico devono essere determinate in base alla gravità dello stimolo emetogeno.

##### *Adulti*

La dose orale raccomandata è di 8 mg assunti 1-2 ore prima della chemioterapia o radioterapia, seguiti da 8 mg ogni 12 ore per un massimo di 5 giorni.

Per i pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena, ad es. cisplatino ad alte dosi, la dose orale raccomandata è di 24 mg di ondansetrone da assumere con 12 mg di desametasone sodio fosfato o equivalente per via orale, da 1 a 2 ore prima della chemioterapia.

Dopo le prime 24 ore, il trattamento orale a base di ondansetrone può essere protratto per un massimo di 5 giorni dopo un ciclo di terapia.

La dose orale raccomandata è di 8 mg da assumere due volte al giorno.

#### *Popolazione pediatrica (età compresa tra 6 mesi e 17 anni)*

La dose per la CINV può essere calcolata in base alla superficie corporea o in base al peso – vedere sotto. Negli studi clinici pediatrici, ondansetrone era somministrato attraverso infusione per via endovenosa, diluito in un volume da 25 a 50 ml di soluzione salina o di un altro fluido per infusione compatibile e l'infusione non deve durare meno di 15 minuti.

Il dosaggio basato sul peso comporta dosi giornaliere totali superiori rispetto al dosaggio basato sulla superficie corporea.

Non vi sono dati di studi clinici controllati sull'uso dell'ondansetrone nella prevenzione della CINV ritardata o prolungata. Non vi sono dati di studi clinici controllati sull'uso dell'ondansetrone per la nausea e il vomito indotti da radioterapia nei bambini.

#### **Dosaggio basato sulla superficie corporea**

L'ondansetrone deve essere somministrato come singola dose endovenosa di 5 mg/m<sup>2</sup> immediatamente prima della chemioterapia. La dose endovenosa non deve essere superiore a 8 mg.

La somministrazione per via orale può iniziare dodici ore dopo e può essere protratta per un massimo di 5 giorni (vedere la Tabella 1 sotto).

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

Tabella 1: dosaggio basato sulla superficie corporea per la CINV (età compresa tra 6 mesi e 17 anni)

Superficie corporea	Giorno 1 <sup>a,b</sup>	Giorni 2-6 <sup>b</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> e.v. più 2 mg di sciroppo dopo 12 ore	2 mg di sciroppo ogni 12 ore
≥ 0,6 m <sup>2</sup> e ≤ 1.2m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> e.v. più 4 mg di sciroppo o compressa dopo 12 ore	4 mg di sciroppo o compressa ogni 12 ore
≥ 1.2m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> e.v. o 8 mg e.v. più 8 mg di sciroppo o compressa dopo 12 ore	8 mg di sciroppo o compressa ogni 12 ore

<sup>a</sup> La dose endovenosa non deve essere superiore a 8 mg.

<sup>b</sup> La dose totale nell'arco di 24 ore non deve superare la dose per gli adulti di 32 mg.

#### **Dosaggio basato sul peso corporeo**

Il dosaggio basato sul peso comporta dosi giornaliere totali superiori rispetto al dosaggio basato sulla superficie corporea.

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

Possono essere somministrate due ulteriori dosi endovenose a intervalli di 4 ore.

La somministrazione per via orale può iniziare dodici ore dopo e può essere protratta per un massimo di 5 giorni (vedere la Tabella 2).

La dose totale nell'arco di 24 ore non deve superare la dose per gli adulti di 32 mg.

Tabella 2: dosaggio basato sul peso per la CINV (età compresa tra 6 mesi e 17 anni)

<u>Peso</u>	<u>Giorno 1<sup>a,b</sup></u>	<u>Giorni 2-6<sup>b</sup></u>
<u>&lt; 10 kg</u>	<u>Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg e.v. a intervalli di 4 ore</u>	<u>2 mg di sciroppo ogni 12 ore</u>
<u>&gt; 10 kg</u>	<u>Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg e.v. a intervalli di 4 ore</u>	<u>4 mg di sciroppo o compressa ogni 12 ore</u>

<sup>a</sup> La dose endovenosa non deve essere superiore a 8 mg.

<sup>b</sup> La dose totale nell'arco di 24 ore non deve superare la dose per gli adulti di 32 mg.

#### *Anziani*

Non è richiesta alcuna variazione del dosaggio orale o della frequenza di somministrazione.

Per altre popolazioni particolari fare riferimento al paragrafo "Nausea e vomito postoperatori (PONV)".

### **Nausea e vomito postoperatori (PONV)**

#### *Adulti*

Per la prevenzione della PONV: l'ondansetrone può essere somministrato per via orale o mediante iniezione endovenosa.

Per la prevenzione della PONV, la dose orale raccomandata è 16 mg, somministrata 1 ora prima dell'anestesia.

Per il trattamento della PONV accertata si raccomanda la somministrazione per via endovenosa.

#### *Popolazione pediatrica (età compresa tra 6 mesi e 17 anni)*

Non sono stati condotti studi sull'uso di ondansetrone, somministrato per via orale, per la prevenzione o il trattamento di nausea e vomito post-operatori (PONV); per questo scopo è raccomandata l'iniezione endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi).

Non ci sono dati sull'uso di ondansetrone nel trattamento della PONV in bambini di età inferiore a 2 anni.

#### *Anziani*

Vi è una limitata esperienza nell'uso di ondansetrone nella prevenzione e nel trattamento della nausea e del vomito postoperatori (PONV) negli anziani. Tuttavia, l'ondansetrone è ben tollerato nei pazienti di età superiore ai 65 anni sottoposti a chemioterapia.

#### *Pazienti con compromissione renale:*

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

#### *Pazienti con compromissione epatica:*

La clearance di ondansetrone è significativamente ridotta e l'emivita sierica significativamente prolungata, nei soggetti con compromissione epatica moderata o grave. In questi pazienti non deve essere superata la dose totale giornaliera di 8 mg.

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

L'emivita di eliminazione dell'ondansetrone non è alterata nei soggetti classificati come metabolizzatori lenti della sparteina/debrisochina. Di conseguenza, in tali pazienti dosi ripetute determineranno livelli di esposizione al farmaco che non differiscono da quelli del resto della popolazione. Non è quindi necessario variare la dose giornaliera o la frequenza della somministrazione.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

### 4.3 Controindicazioni

Uso concomitante di apomorfina (vedere paragrafo 4.5).

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Non deve essere usato nei bambini con una superficie corporea inferiore a 0.6 m<sup>2</sup> o con un peso corporeo fino a 10 kg. Per questo gruppo di pazienti sono disponibili dosaggi più adatti con un contenuto di principio attivo inferiore.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità nei pazienti che hanno manifestato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi dei recettori 5-HT<sub>3</sub>. Gli eventi respiratori devono essere trattati in maniera sintomatica e i medici devono prestare particolare attenzione a tali eventi, in quanto precursori di reazioni di ipersensibilità.

Ondansetrone prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente (vedere paragrafo 5.1). Inoltre, sono stati segnalati, in fase post-marketing, casi 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, un prolungamento dell'intervallo QTc, inclusi i pazienti con alterazioni elettrolitiche, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie, o in pazienti che assumono altri medicinali che portano al prolungamento del QT o ad alterazioni elettrolitiche.

Sono stati segnalati casi di ischemia miocardica in pazienti trattati con ondansetron. In alcuni pazienti, soprattutto in caso di somministrazione endovenosa, i sintomi sono comparsi immediatamente dopo la somministrazione di ondansetron. I pazienti devono essere avvisati riguardo ai segni e ai sintomi dell'ischemia miocardica.

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

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pazienti con sindrome serotoninergica (incluse alterazione dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso concomitante di ondansetrone e di altri farmaci serotoninergici (compresi inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e inibitori del reuptake della serotonina/noradrenalina (SNRI)). Se il trattamento concomitante con ondansetrone e altri farmaci serotoninergici è clinicamente giustificato, si consiglia un'adeguata osservazione del paziente.

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

Nei pazienti che hanno subito un intervento di chirurgia adenotonsillare, la prevenzione della nausea e del vomito con ondansetrone può mascherare un sanguinamento occulto. Pertanto, tali pazienti devono essere attentamente seguiti dopo la somministrazione di ondansetrone.

#### Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici che ricevono l'ondansetrone insieme ad agenti chemioterapici epatotossici devono essere strettamente monitorati per la compromissione della funzionalità epatica.

#### Eccipiente(i)

*Lattosio*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita, cioè essenzialmente “senza sodio”.

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

Non c'è evidenza che ondansetrone induca o inibisca il metabolismo di altri farmaci comunemente somministrati in associazione ad esso. Studi specifici hanno dimostrato che non ci sono interazioni quando ondansetrone viene somministrato con alcool, temazepam, furosemide, tramadolo, alfentanil, morfina, lidocaina, tiopentalo o propofol.

Ondansetrone viene metabolizzato da molteplici enzimi del citocromo epatico P-450: CYP3A4, CYP206 e CYP1A2. A causa della molteplicità degli enzimi metabolici in grado di metabolizzare ondansetrone, l'inibizione enzimatica o la ridotta attività di un enzima (es. carenza genetica di CYP206), è normalmente compensata da altri enzimi e dovrebbe risultare in modifiche piccole, o non significative, della clearance totale di ondansetrone o del dosaggio richiesto.

L'utilizzo di ondansetrone con farmaci che prolungano l'intervallo QT può dare luogo ad un ulteriore prolungamento dell'intervallo QT. L'uso concomitante di ondansetrone con farmaci cardi tossici (ad es. antracicline) può aumentare il rischio di aritmie. L'uso concomitante di ondansetrone con farmaci che causano prolungamento dell'intervallo QT e/o disturbi elettrolitici deve essere fatto con cautela (vedere paragrafo 4.4).

#### *Apomorfina*

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

#### *Fenitoina, carbamazepina e rifampicina*

In pazienti trattati con potenti induttori di CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, e rifampicina), la clearance orale di ondansetrone risultava aumentata e le concentrazioni ematiche di ondansetrone risultavano diminuite.

#### *Farmaci serotoninergici (ad es. SSRI e SNRI)*

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pazienti con sindrome serotoninergica (inclusi alterazione dello stato mentale, 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).

#### *Tramadolo*

Dati derivanti da piccoli studi indicano che ondansetrone può ridurre l'effetto analgesico di tramadolo.

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

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'utilizzo di misure contraccettive.

#### Gravidanza:

Sulla base di dati clinici derivanti da studi epidemiologici, si sospetta che ondansetrone possa provocare malformazioni orofacciali se somministrato durante il primo trimestre di gravidanza. In uno studio di coorte comprendente 1,8 milioni di gravidanze, l'uso di ondansetrone nel primo trimestre è stato associato ad un aumento del rischio di schisi orali (3 casi aggiuntivi ogni 10 000 donne trattate; rischio relativo corretto pari a 1,24 (IC al 95 % 1,03-1,48)).

Gli studi epidemiologici disponibili sulle malformazioni cardiache mostrano risultati contrastanti.

Gli studi nell'animale non indica effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. Ondansetrone non deve essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza.

#### Allattamento al seno:

I test hanno mostrato che ondansetrone passa nel latte degli animali che allattano. Si raccomanda, pertanto, che le madri in trattamento con ondansetrone non allattino i loro bambini al seno.

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

Ondansetrone non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Nei test psicomotori, ondansetrone non influisce negativamente sulle prestazioni, nè causa sedazione. In base alla farmacologia di ondansetrone, non è previsto alcun effetto negativo su tali attività.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### **Elenco delle reazioni avverse**

Le frequenze degli eventi avversi sono elencate come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ , incluse segnalazioni isolate), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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 definite sulla base delle dosi standard raccomandate di ondansetrone.

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità immediata, talvolta gravi, inclusa anafilassi. L'anafilassi può essere fatale.

Sono state inoltre osservate reazioni di ipersensibilità in pazienti che avevano manifestato sensibilità ad altri antagonisti selettivi dei recettori 5-HT<sub>3</sub>.

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Non comune: crisi convulsive, disturbi del movimento (incluse reazioni extrapiramidali come le reazioni distoniche, disturbi critici acuti del sistema oculomotorico con alterazione della vista [crisi oculogire] e discinesia)<sup>1</sup>, che tuttavia rimangono senza conseguenze cliniche durature

Raro: capogiri soprattutto durante la somministrazione endovenosa rapida

#### Patologie dell'occhio

Raro: disturbi transitori della vista (ad es. visione offuscata), prevalentemente durante la somministrazione endovenosa

Molto raro: cecità transitoria, prevalentemente dopo la somministrazione endovenosa<sup>2</sup>

#### Patologie cardiache

Non comune: aritmia, dolore toracico (con o senza sottoslivellamento del tratto ST), bradicardia

Raro: prolungamento del QTc (inclusa torsione di punta)

Non nota: ischemia miocardica (vedere paragrafo 4.4)

#### Patologie vascolari

Comune: sensazione di calore, rossore

Non comune: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche  
Non comune: singhiozzo

Patologie gastrointestinali  
Comune: costipazione

Patologie epatobiliari  
Non comune: aumenti asintomatici nei test di funzionalità epatica<sup>3</sup>

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo  
Molto raro: eruzione cutanea tossica, inclusa necrolisi epidermica tossica

<sup>1</sup> Osservate senza evidenza definitiva di postumi clinici persistenti.

<sup>2</sup> La maggior parte dei casi di cecità segnalati si sono risolti entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto agenti chemioterapici, incluso cisplatino. Alcuni casi di cecità transitoria sono stati ricondotti ad un'origine corticale.

<sup>3</sup> Questi eventi sono stati riscontrati comunemente nei pazienti in trattamento chemioterapico con cisplatino.

#### Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi nei bambini e negli adolescenti è stato comparabile a quello osservato negli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi e segni

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 segnalate includono disturbi della visione, costipazione grave, ipotensione ed un episodio vasovagale con blocco atrioventricolare transitorio di secondo grado.

Ondansetrone prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente. In caso di sovradosaggio è raccomandato il monitoraggio ECG.

#### Gestione

Non esiste un antidoto specifico per ondansetrone; perciò, in tutti i casi di sospetto sovradosaggio deve essere somministrata un'appropriate terapia sintomatica e di supporto.

Ulteriori trattamenti devono essere conformi alle indicazioni cliniche o come raccomandato dal centro nazionale antiveleni.

L'uso dell'ipeacuana per il trattamento del sovradosaggio con ondansetrone non è raccomandato poiché, a causa dell'azione antiemetica dell'ondansetrone stesso, è improbabile che i pazienti rispondano.

#### 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.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5HT<sub>3</sub>).  
Codice ATC: A04A A01

#### Meccanismo d'azione

L'ondansetrone è un potente antagonista altamente selettivo dei recettori 5HT<sub>3</sub>. Il suo meccanismo d'azione nel controllo della nausea e del vomito non è ancora ben noto. Gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare il rilascio di 5HT<sub>3</sub> nell'intestino tenue, scatenando il riflesso del vomito mediante attivazione delle afferenze vagali attraverso gli stessi recettori 5HT<sub>3</sub>. L'ondansetrone è in grado di inibire tale riflesso. Inoltre, l'attivazione delle afferenze vagali può determinare un rilascio di 5HT<sub>3</sub> nell'area postrema, situata sul pavimento del quarto ventricolo, il che può favorire l'emesi attraverso un meccanismo centrale. Pertanto, l'effetto dell'ondansetrone nel trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia è probabilmente dovuto all'antagonismo dei recettori 5HT<sub>3</sub> situati sui neuroni sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico. I meccanismi d'azione nella nausea e nel vomito postoperatori non sono noti, ma possono esservi percorsi comuni alla nausea e al vomito indotti da agenti citotossici.

#### Efficacia clinica e sicurezza

In uno studio farmaco-psicologico condotto su volontari, l'ondansetrone non ha mostrato un effetto sedativo.

#### *Prolungamento dell'intervallo QT*

L'effetto di ondansetrone sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e con controllo positivo (moxifloxacina), condotto su 58 uomini e donne adulti. Le dosi di ondansetrone incluse erano pari a 8 e 32 mg infusi per via endovenosa in almeno 15 minuti. Alla dose più elevata testata 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.

#### Popolazione pediatrica

Nausea e vomito indotti da chemioterapia

L'efficacia dell'ondansetrone nel controllo dell'emesi e della nausea indotte dalla chemioterapia antitumorale è stata valutata in uno studio in doppio cieco, randomizzato, condotto su 415 pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni (S3AB3006). Nei giorni di chemioterapia, i pazienti hanno ricevuto ondansetrone 5 mg/m<sup>2</sup> per endovena + ondansetrone 4 mg per via orale dopo 8-12 ore, oppure ondansetrone 0,45 mg/kg per endovena + 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 dell'emesi nel giorno peggiore della chemioterapia è stato del 49% (5 mg/m<sup>2</sup> per endovena + ondansetrone 4 mg per via orale) e del 41% (0,45 mg/kg per endovena + 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 in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (S3AB4003), condotto su 438 pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni, ha dimostrato un controllo completo dell'emesi nel giorno peggiore della chemioterapia nel:



- 73% dei pazienti quando ondansetrone è stato somministrato per endovena a una dose di 5 mg/m<sup>2</sup> e.v. con 2-4 mg di desametasone per via orale;
- 71% dei pazienti quando ondansetrone è stato somministrato sotto forma di sciroppo a una dose di 8 mg + 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 2 giorni. Complessivamente, non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

L'efficacia dell'ondansetrone in 75 bambini di età compresa tra 6 e 48 mesi è stata valutata in uno studio in aperto, non comparativo, a singolo braccio (S3A40320). Tutti i bambini hanno ricevuto tre dosi da 0,15 mg/kg di ondansetrone per endovena, somministrate 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia e quattro ed otto ore dopo la prima dose. Il controllo completo dell'emesi è stato ottenuto nel 56% dei pazienti.

Un altro studio in aperto, non comparativo, a singolo braccio (S3A239) ha valutato l'efficacia di una dose endovenosa da 0,15 mg/kg di ondansetrone, seguita da due dosi orali di ondansetrone da 4 mg per i bambini di età < 12 anni e da 8 mg per i bambini di età ≥ 12 anni (numero totale di bambini n = 28). Il controllo completo dell'emesi è stato ottenuto nel 42% dei pazienti.

#### *Nausea e vomito postoperatori*

L'efficacia di una dose singola di ondansetrone nella prevenzione della nausea e del vomito postoperatorio è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in 670 bambini di età compresa tra 1 e 24 mesi (età fetale ≥ 44 settimane, peso ≥ 3 kg). I soggetti inclusi sono stati selezionati per essere sottoposti a chirurgia elettiva in anestesia totale e hanno avuto uno stato ASA ≤ III. Nell'arco di cinque minuti, dopo l'induzione dell'anestesia, è stata somministrata una dose singola di ondansetrone di 0,1 mg/kg. La proporzione di soggetti che hanno avuto almeno un episodio emetico durante il periodo di valutazione di 24 ore (ITT) è stata maggiore per i pazienti trattati con il placebo rispetto a quelli che hanno ricevuto l'ondansetrone (28% vs. 11%, p < 0,0001). Sono stati condotti quattro studi in doppio cieco, controllati con placebo, in 1469 pazienti maschi e femmine (da 2 a 12 anni di età) sottoposti ad anestesia generale. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dosi endovenose singole di ondansetrone (0,1 mg/kg per i pazienti pediatrici di peso pari o inferiore a 40 kg, 4 mg per i pazienti pediatrici di peso superiore a 40 kg; numero di pazienti = 735) o il placebo (numero di pazienti = 734). Il farmaco in studio è stato somministrato nell'arco di almeno 30 secondi, immediatamente prima, o dopo, l'induzione dell'anestesia. L'ondansetrone è stato significativamente più efficace del placebo nella prevenzione di nausea e vomito. I risultati di questi studi sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 Prevenzione e trattamento della nausea e vomito postoperatori nei pazienti pediatrici – risposta al trattamento nell'arco di 24 ore

Studio	Endpoint	Ondansetrone %	Placebo %	Valore P
S3A380	RC	68	39	≤ 0,001
S3GT09	RC	61	35	≤ 0,001
S3A381	RC	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Niente nausea	64	51	0,004
S3GT11	Niente emesi	60	47	0,004

RC = nessun episodio emetico, trattamento di salvataggio o ritiro dallo studio

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità media nei volontari sani dopo somministrazione di una compressa da 8 mg è approssimativamente del 55-60%. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in circa 1.6 h dopo una dose orale. Non c'è una correlazione diretta tra i livelli plasmatici e l'effetto antiemetico.

### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche (in vitro) è compreso tra il 70 e il 76%.

### Biotrasformazione

L'ondansetrone è metabolizzato attraverso diversi isozimi del citocromo epatico P450 - CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (polimorfismo della debrisoquina) non ha effetti sulla farmacocinetica dell'ondansetrone. Le proprietà farmacocinetiche dell'ondansetrone rimangono invariate a dosi ripetute.

### Eliminazione

La clearance dell'ondansetrone avviene prevalentemente mediante il metabolismo epatico. I metaboliti sono escreti nelle urine e nelle feci. L'emivita di eliminazione è di circa 3 ore.

## **Popolazioni di pazienti speciali**

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

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 4 mesi (n = 19) sottoposti a intervento chirurgico, la clearance normalizzata per il peso è stata circa del 30% più lenta di quella dei pazienti di età da 5 a 24 mesi (n = 22), ma paragonabile a quella dei pazienti da 3 a 12 anni. L'emivita segnalata nella popolazione di pazienti di età compresa tra 1 e 4 mesi è stata, in media, di 6,7 ore, in confronto con le 2,9 ore per i pazienti da 5 a 24 mesi e da 3 a 12 anni. Le differenze dei parametri farmacocinetici nella popolazione di pazienti da 1 a 4 mesi può essere in parte spiegata dalla più elevata percentuale di acqua corporea totale nei neonati e nella prima infanzia e da un maggiore volume di distribuzione per i farmaci idrosolubili come l'ondansetrone.

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 anni, sottoposti a chirurgia elettiva in anestesia generale, i valori assoluti per la clearance e il volume di distribuzione dell'ondansetrone erano diminuiti in confronto con i valori di pazienti adulti. Entrambi i parametri erano aumentati in proporzione al peso e a 12 anni di età i valori sono stati prossimi a quelli dei giovani adulti. Quando clearance e volume di distribuzione sono stati normalizzati per il peso corporeo, i valori per questi parametri sono stati simili tra le popolazioni dei diversi gruppi di età. L'uso del dosaggio basato sul peso compensa le variazioni correlate all'età ed è efficace nella normalizzazione dell'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

L'analisi farmacocinetica di popolazione è stata condotta su 428 soggetti (pazienti oncologici, pazienti chirurgici e volontari sani), di età compresa tra 1 mese e 44 anni, dopo la somministrazione endovenosa di ondansetrone. Sulla base di quest'analisi, nei bambini e negli adolescenti l'esposizione sistemica (AUC) ad ondansetrone dopo la somministrazione orale o endovenosa è stata paragonabile a quella negli adulti, ad eccezione dei bambini di età compresa tra 1 e 4 mesi. Il volume è stato correlato all'età ed è stato inferiore negli adulti rispetto a neonati e bambini. La clearance è stata correlata al peso, ma non all'età ad eccezione dei neonati da 1 a 4 mesi, o semplicemente alla variabilità intrinseca dovuta al numero inferiore di soggetti studiati in questo gruppo di età. Poiché i pazienti di età inferiore a 6 mesi riceveranno solo una dose singola nella in presenza di nausea e vomito postoperatori, è improbabile che una diminuzione della clearance sia clinicamente rilevante.

### *Anziani*

Studi di fase I iniziale in volontari sani anziani hanno dimostrato un decremento nella clearance e un incremento nell'emivita di circa 5 h, correlati all'età. Tuttavia, l'ampia variabilità inter-soggetto ha provocato una considerevole sovrapposizione nei parametri farmacocinetici tra giovani (<65 anni) e pazienti anziani (≥ 65 anni) e non c'erano differenze di sicurezza o efficacia osservata tra pazienti con tumore giovani e anziani arruolati negli studi clinici sul CINV tali da sostenere una diversa raccomandazione di dosaggio per gli anziani.

Sulla base concentrazioni plasmatiche di ondansetrone più recenti e di modelli di esposizione-risposta, un effetto maggiore sulla QTcF è previsto in pazienti ≥ 75 anni di età rispetto ai giovani adulti. Per somministrazione endovenosa, sono fornite specifiche informazioni sul dosaggio per i pazienti di età maggiore di 65 anni e di età superiore ai 75 anni (vedere paragrafo 4.2).

### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina di 15-60 ml/min), sia la clearance sistemica sia il volume di distribuzione sono risultati ridotti in seguito a somministrazione endovenosa di ondansetrone, determinando un lieve aumento, clinicamente non significativo, dell'emivita di eliminazione (5,4 h). Uno studio in pazienti affetti da grave compromissione renale sottoposti regolarmente a emodialisi ha mostrato che la farmacocinetica dell'ondansetrone (rilevata nei periodi interdialitici) rimane essenzialmente invariata.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica grave, la clearance sistemica dell'ondansetrone è risultata marcatamente ridotta, risultando in un'emivita di eliminazione prolungata (15-32 h) e una biodisponibilità orale prossima al 100%, a causa del metabolismo presistemico ridotto.

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

I dati preclinici non hanno rivelato particolari pericoli per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

#### Studi di tossicità riproduttiva

Gli studi tossicologici sulla riproduzione nei ratti e nei conigli non hanno rivelato alcun effetto nocivo sul feto quando l'ondansetrone è stato somministrato durante l'organogenesi ad approssimativamente 6 volte e 24 volte la dose orale massima raccomandata per l'uomo di 24 mg/giorno, rispettivamente, in base alla superficie corporea.

Negli studi sullo sviluppo embrionale fetale nei ratti e nei conigli, le femmine gravide hanno ricevuto dosi orali di ondansetrone fino a 15 mg/kg/giorno e 30 mg/kg/giorno, rispettivamente, durante il periodo di organogenesi. Ad eccezione di un decremento nell'aumento di peso corporeo materno nei conigli, non vi sono stati effetti significativi dell'ondansetrone sulle femmine gravide o sullo sviluppo della prole. A dosi di 15 mg/kg/giorno nei ratti e di 30 mg/kg/giorno nei conigli, la dose materna era di circa 6 e 24 volte la dose orale umana massima raccomandata di 24 mg/giorno, rispettivamente, in base alla superficie corporea.

In uno studio di tossicità per lo sviluppo pre e postnatale, le ratte gravide hanno ricevuto dosi orali di ondansetrone fino a 15 mg/kg/giorno dal giorno 17 della gravidanza fino al giorno 21. Ad eccezione di una leggera riduzione dell'aumento di peso corporeo materno, non vi sono stati effetti sulle ratte gravide e sullo sviluppo pre e postnatale della loro prole, comprese le prestazioni riproduttive della generazione F1 accoppiata. Ad una dose di 15 mg/kg/giorno nei ratti, la dose materna era circa 6 volte la dose orale massima raccomandata per l'uomo di 24 mg/giorno sulla base della superficie corporea.

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

Uno studio sui canali ionici cardiaci umani clonati ha dimostrato che l'ondansetrone ha il potenziale di influenzare la ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali di potassio hERG a concentrazioni clinicamente rilevanti. Il prolungamento del QT dose-dipendente è stato osservato in uno studio approfondito del QT su volontari umani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato

Sodio amido glicolato – Tipo A

Cellulosa microcristallina

Amido (di mais) pregelatinizzato  
Magnesio stearato

*Rivestimento:*

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Macrogol 6000  
Ferro ossido giallo (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

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

Blisters di PVC/PVdC-alluminio trasparenti e bianco-opachi.  
Confezioni da 2, 4, 5, 6, 10, 15, 30, 50, 100 e 500 compresse.  
Confezioni ospedaliere da 10x1 e 50x1 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

038434015 - "4 mg Compresse rivestite con film" 2 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434027 - "4 mg Compresse rivestite con film" 4 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434039- "4 mg Compresse rivestite con film" 5 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434041 - "4 mg Compresse rivestite con film" 6 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434054 - "4 mg Compresse rivestite con film" 10 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434066 - "4 mg Compresse rivestite con film" 15 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434078 - "4 mg Compresse rivestite con film" 30 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434080 - "4 mg Compresse rivestite con film" 50 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434092 - "4 mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434104 - "4 mg Compresse rivestite con film" 500 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434229 - "4 mg Compresse rivestite con film" 10x1 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al Confezione Ospedaliere

038434231 - "4 mg Compresse rivestite con film" 50x1 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al Confezione Ospedaliera

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

Data della prima autorizzazione: 25 novembre 2008

Data del rinnovo più recente: 22 febbraio 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondansetrone Teva 8 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 8 mg di ondansetrone come ondansetrone cloridrato diidrato.

#### Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 177.6 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa oblunga rivestita con film, di colore giallo, con impressa su un lato la cifra "8" e con una linea di incisione sull'altro.

La linea di incisione sulla compressa serve soltanto per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### *Adulti*

- Nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia.
- Prevenzione della nausea e del vomito post-operatori.

##### *Bambini e adolescenti*

- L'ondansetrone è indicato per il trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica per bambini e adolescenti di età compresa tra 6 mesi e 17 anni.
- Nei bambini non sono stati condotti studi sull'uso di ondansetrone somministrato per via orale nella prevenzione o nel trattamento di nausea e vomito post-operatori; l'iniezione endovenosa (ev) può essere raccomandata a questo scopo.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### **Nausea e Vomito Indotti da Chemioterapia e Radioterapia (CINV e RINV)**

Il potenziale emetogeno delle terapie antitumorali varia a seconda delle dosi e delle combinazioni di chemioterapia e radioterapia utilizzate. La via di somministrazione ed il regime posologico devono essere determinate in base alla gravità dello stimolo emetogeno.

##### *Adulti*

La dose orale raccomandata è di 8 mg assunti 1-2 ore prima della chemioterapia o radioterapia, seguiti da 8 mg ogni 12 ore per un massimo di 5 giorni.

Per i pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena, ad es. cisplatino ad alte dosi, la dose orale raccomandata è di 24 mg di ondansetrone da assumere con 12 mg di desametasone sodio fosfato o equivalente per via orale, da 1 a 2 ore prima della chemioterapia.

Dopo le prime 24 ore, il trattamento orale a base di ondansetrone può essere protratto per un massimo di 5 giorni dopo un ciclo di terapia.

La dose orale raccomandata è di 8 mg da assumere due volte al giorno.

#### *Popolazione pediatrica (età compresa tra 6 mesi e 17 anni)*

La dose per la CINV può essere calcolata in base alla superficie corporea o in base al peso – vedere sotto. Negli studi clinici pediatrici, ondansetrone deve essere assunto attraverso infusione per via endovenosa, diluito in un volume da 25 a 50 ml di soluzione salina o di un altro fluido per infusione compatibile e infuso in non meno di 15 minuti.

Il dosaggio basato sul peso comporta dosi giornaliere totali superiori rispetto al dosaggio basato sulla superficie corporea.

Non vi sono dati di studi clinici controllati sull'uso dell'ondansetrone nella prevenzione della CINV ritardata o prolungata. Non vi sono dati di studi clinici controllati sull'uso dell'ondansetrone per la nausea e il vomito indotti da radioterapia nei bambini.

#### **Dosaggio basato sulla superficie corporea**

L'ondansetrone deve essere somministrato come singola dose endovenosa di 5 mg/m<sup>2</sup> immediatamente prima della chemioterapia. La dose endovenosa non deve essere superiore a 8 mg.

La somministrazione per via orale può iniziare dodici ore dopo e può essere protratta per un massimo di 5 giorni (vedere la Tabella 1 sotto).

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

Tabella 1: dosaggio basato sulla superficie corporea per la CINV (età compresa tra 6 mesi e 17 anni)

Superficie corporea	Giorno 1 <sup>a,b</sup>	Giorni 2-6 <sup>b</sup>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> e.v. più 2 mg di sciroppo dopo 12 ore	2 mg di sciroppo ogni 12 ore
≥ 0,6 m <sup>2</sup> e ≤ 1.2m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> e.v. più 4 mg di sciroppo o compressa dopo 12 ore	4 mg di sciroppo o compressa ogni 12 ore
> 1.2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> e.v. o 8 mg e.v. più 8 mg di sciroppo o compressa dopo 12 ore	8 mg di sciroppo o compressa ogni 12 ore

<sup>a</sup> La dose endovenosa non deve essere superiore a 8 mg.

<sup>b</sup> La dose totale nell'arco di 24 ore non deve superare la dose per gli adulti di 32 mg.

#### **Dosaggio basato sul peso corporeo**

Il dosaggio basato sul peso comporta dosi giornaliere totali superiori rispetto al dosaggio basato sulla superficie corporea.

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

Possono essere somministrate due ulteriori dosi endovenose a intervalli di 4 ore.

La somministrazione per via orale può iniziare dodici ore dopo e può essere protratta per un massimo di 5 giorni (vedere la Tabella 2).

La dose totale nell'arco di 24 ore non deve superare la dose per gli adulti di 32 mg.

Tabella 2: dosaggio basato sul peso per la CINV (età compresa tra 6 mesi e 17 anni)

<u>Peso</u>	<u>Giorno 1<sup>a,b</sup></u>	<u>Giorni 2-6<sup>b</sup></u>
<u>≤ 10 kg</u>	<u>Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg e.v. a intervalli di 4 ore</u>	<u>2 mg di sciroppo ogni 12 ore</u>
<u>&gt; 10 kg</u>	<u>Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg e.v. a intervalli di 4 ore</u>	<u>4 mg di sciroppo o compressa ogni 12 ore</u>

<sup>a</sup> La dose endovenosa non deve essere superiore a 8 mg.

<sup>b</sup> La dose totale nell'arco di 24 ore non deve superare la dose per gli adulti di 32 mg.

#### *Anziani*

Non è richiesta alcuna variazione del dosaggio orale o della frequenza di somministrazione.

Per altre popolazioni particolari fare riferimento al paragrafo "Nausea e vomito postoperatori (PONV)".

#### **Nausea e vomito postoperatori (PONV)**

#### *Adulti*

Per la prevenzione della PONV: l'ondansetrone può essere somministrato per via orale o mediante iniezione endovenosa.

Per la prevenzione della PONV, la dose orale raccomandata è di 16 mg, somministrata 1 ora prima dell'anestesia.

Per il trattamento della PONV accertata si raccomanda la somministrazione per via endovenosa.

#### *Popolazione pediatrica (età compresa tra 6 mesi e 17 anni)*

Non sono stati condotti studi sull'uso di ondansetrone, somministrato per via orale, per la prevenzione o il trattamento di nausea e vomito post-operatori (PONV); per questo scopo è raccomandata l'iniezione endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi).

Non ci sono dati sull'uso dell'ondansetrone nel trattamento della PONV in bambini di età inferiore a 2 anni.

#### *Anziani*

Vi è una esperienza limitata nell'uso dell'ondansetrone nella prevenzione e nel trattamento della nausea e del vomito postoperatori (PONV) negli anziani. Tuttavia, l'ondansetrone è ben tollerato nei pazienti di età superiore ai 65 anni sottoposti a chemioterapia.

#### *Pazienti con compromissione renale*

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

#### *Pazienti con compromissione epatica*

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

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

L'emivita di eliminazione dell'ondansetrone non è alterata nei soggetti classificati come metabolizzatori lenti della sparteina/debrisochina. Di conseguenza, in tali pazienti dosi ripetute determineranno livelli di esposizione al farmaco che non differiscono da quelli del resto della popolazione. Non è quindi necessario variare la dose giornaliera o la frequenza della somministrazione.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.



### 4.3 Controindicazioni

Uso concomitante di apomorfina (vedere paragrafo 4.5).

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Non deve essere usato nei bambini con una superficie corporea inferiore a 0.6 m<sup>2</sup> o con un peso corporeo fino a 10 kg. Per questo gruppo di pazienti sono disponibili dosaggi più adatti con un contenuto di principio attivo inferiore.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti che hanno presentato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi del recettore 5-HT<sub>3</sub>.

Gli eventi respiratori devono essere trattati in maniera sintomatica e i medici devono prestare particolare attenzione a tali eventi in quanto precursori di reazioni di ipersensibilità.

Ondansetrone prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente (vedere paragrafo 5.1). Inoltre, sono stati segnalati, in fase post-marketing, casi 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, un prolungamento dell'intervallo QTc, inclusi i pazienti con alterazioni elettrolitiche, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie, o in pazienti che assumono altri medicinali che portano al prolungamento del QT o ad alterazioni elettrolitiche.

Sono stati segnalati casi di ischemia miocardica in pazienti trattati con ondansetron. In alcuni pazienti, soprattutto in caso di somministrazione endovenosa, i sintomi sono comparsi immediatamente dopo la somministrazione di ondansetron. I pazienti devono essere avvisati riguardo ai segni e ai sintomi dell'ischemia miocardica.

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

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pazienti con sindrome serotoninergica (includendo alterazione dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso concomitante di ondansetrone e di altri farmaci serotoninergici (compresi inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e inibitori del reuptake della serotonina/noradrenalina (SNRI)). Se il trattamento concomitante con ondansetrone e altri farmaci serotoninergici è clinicamente giustificato, si consiglia un'adeguata osservazione del paziente.

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

Nei pazienti che hanno subito un intervento di chirurgia adenotonsillare, la prevenzione della nausea e del vomito con ondansetrone può mascherare un sanguinamento occulto. Pertanto, tali pazienti devono essere attentamente seguiti dopo la somministrazione di ondansetrone.

#### Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici che ricevono l'ondansetrone insieme ad agenti chemioterapici epatotossici devono essere strettamente monitorati per la compromissione della funzionalità epatica ridotta.

#### Eccipienti(i)

##### *Lattosio*

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### *Sodio*

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa rivestita, cioè essenzialmente “senza sodio”.

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

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

Ondansetrone viene metabolizzato da molteplici enzimi del citocromo epatico P-450: CYP3A4, CYP206 e CYP1A2. A causa della molteplicità degli enzimi metabolici in grado di metabolizzare ondansetrone, l'inibizione enzimatica o la ridotta attività di un enzima (es. carenza genetica di CYP206), è normalmente compensata da altri enzimi e dovrebbe risultare in modifiche piccole, o non significative, della clearance totale di ondansetrone o del dosaggio richiesto.

L'utilizzo di ondansetrone con farmaci che prolungano l'intervallo QT può dare luogo ad un ulteriore prolungamento dell'intervallo QT. L'uso concomitante di ondansetrone con farmaci cardi tossici (ad es. antracicline) può aumentare il rischio di aritmie. L'uso concomitante di ondansetrone con farmaci che causano prolungamento dell'intervallo QT e/o disturbi elettrolitici deve essere fatto con cautela (vedere paragrafo 4.4).

### *Apomorfina*

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

### *Fenitoina, carbamazepina e rifampicina*

In pazienti trattati con potenti induttori di CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina, e rifampicina), la clearance orale di ondansetrone risultava aumentata e le concentrazioni ematiche di ondansetrone risultavano diminuite.

### *Farmaci serotoninergici (ad es. SSRI e SNRI)*

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pazienti con sindrome serotoninergica (inclusi alterazione dello stato mentale, 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).

### *Tramadolo*

Dati derivanti da piccoli studi indicano che ondansetrone può ridurre l'effetto analgesico di tramadolo.

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

### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'utilizzo di misure contraccettive.

### Gravidanza

Sulla base di dati clinici derivanti da studi epidemiologici, si sospetta che ondansetrone possa provocare malformazioni orofacciali se somministrato durante il primo trimestre di gravidanza. In uno studio di coorte comprendente 1,8 milioni di gravidanze, l'uso di ondansetrone nel primo trimestre è stato associato ad un aumento del rischio di schisi orali (3 casi aggiuntivi ogni 10 000 donne trattate; rischio relativo corretto pari a 1,24 (IC al 95 % 1,03-1,48)).

Gli studi epidemiologici disponibili sulle malformazioni cardiache mostrano risultati contrastanti. Gli studi nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva.

Ondansetrone non deve essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza.

### Allattamento al seno

I test hanno mostrato che ondansetrone passa nel latte degli animali che allattano. Si raccomanda, pertanto, che le madri in trattamento con ondansetrone non allattino i loro bambini al seno.

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

Ondansetrone non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari. Nei test psicomotori, ondansetrone non influisce negativamente sulle prestazioni, né causa sedazione. In base alla farmacologia di ondansetrone, non è previsto alcun effetto negativo su tali attività.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### **Elenco delle reazioni avverse**

Le frequenze degli eventi avversi sono elencate come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ) raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ , incluse segnalazioni isolate), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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 definite sulla base delle dosi standard raccomandate di ondansetrone.

#### Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità immediata, talvolta gravi, inclusa anafilassi. L'anafilassi può essere fatale.

Sono state inoltre osservate reazioni di ipersensibilità in pazienti che avevano manifestato sensibilità ad altri antagonisti selettivi dei recettori 5-HT<sub>3</sub>.

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Non comune: crisi convulsive, disturbi del movimento (incluse reazioni extrapiramidali come reazioni distoniche, disturbi critici acuti del sistema oculomotorico con alterazione della vista [crisi oculogire] e discinesia)<sup>1</sup>, che tuttavia rimangono senza conseguenze cliniche durature

Raro: capogiri soprattutto durante la somministrazione endovenosa rapida

#### Patologie dell'occhio

Raro: disturbi transitori della vista (ad es. visione offuscata), prevalentemente durante la somministrazione endovenosa

Molto raro: cecità transitoria, prevalentemente dopo la somministrazione endovenosa<sup>2</sup>

#### Patologie cardiache

Non comune: aritmia, dolore toracico (con o senza sottoslivellamento del tratto ST), bradicardia

Raro: prolungamento del QTc (inclusa torsione di punta)

Non nota: ischemia miocardica (vedere paragrafo 4.4)

#### Patologie vascolari

Comune: sensazione di calore, rossore

Non comune: ipotensione

#### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: singhiozzo

Patologie gastrointestinali  
Comune: costipazione

Patologie epatobiliari

Non comune: aumenti asintomatici nei test di funzionalità epatica<sup>3</sup>

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto raro: eruzione cutanea tossica, inclusa necrolisi epidermica tossica

<sup>1</sup> Osservate senza evidenza definitiva di postumi clinici persistenti.

<sup>2</sup> La maggior parte dei casi di cecità segnalati si sono risolti entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto agenti chemioterapici, incluso cisplatino. Alcuni casi di cecità transitoria sono stati ricondotti ad un'origine corticale.

<sup>3</sup> Questi eventi sono stati riscontrati comunemente nei pazienti in trattamento chemioterapico con cisplatino.

#### Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi nei bambini e negli adolescenti è stato comparabile a quello osservato negli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

### **4.9 Sovradosaggio**

#### Sintomi e segni

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 segnalate includono disturbi della visione, grave costipazione, ipotensione ed un episodio vasovagale con blocco atrioventricolare transitorio di secondo grado.

Ondansetrone prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente. In caso di sovradosaggio è raccomandato il monitoraggio ECG.

#### Gestione

Non esiste un antidoto specifico per ondansetrone; perciò, in tutti i casi di sospetto sovradosaggio deve essere somministrata un'appropriate terapia sintomatica e di supporto.

Ulteriori trattamenti devono essere conformi alle indicazioni cliniche o come raccomandato dal centro nazionale antiveleni.

L'uso dell'ipecaacuana per il trattamento del sovradosaggio con ondansetrone non è raccomandato poiché, a causa dell'azione antiemetica dell'ondansetrone stesso, è improbabile che i pazienti rispondano.

#### 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.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, antagonisti della serotonina (5HT<sub>3</sub>).  
Codice ATC: A04A A01

### Meccanismo d'azione

L'ondansetrone è un potente antagonista altamente selettivo dei recettori 5HT<sub>3</sub>. Il suo meccanismo d'azione nel controllo della nausea e del vomito non è ancora ben noto. Gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare il rilascio di 5HT<sub>3</sub> nell'intestino tenue, scatenando il riflesso del vomito mediante attivazione delle afferenze vagali attraverso gli stessi recettori 5HT<sub>3</sub>. L'ondansetrone è in grado di inibire tale riflesso. Inoltre, l'attivazione delle afferenze vagali può determinare un rilascio di 5HT<sub>3</sub> nell'area postrema, situata sul pavimento del quarto ventricolo, il che può favorire l'emesi attraverso un meccanismo centrale. Pertanto, l'effetto dell'ondansetrone nel trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia è probabilmente dovuto all'antagonismo dei recettori 5HT<sub>3</sub> situati sui neuroni sia nel sistema nervoso centrale che in quello periferico. I meccanismi d'azione nella nausea e nel vomito postoperatori non sono noti, ma possono esservi percorsi comuni alla nausea e al vomito indotti da agenti citotossici.

### Efficacia clinica e sicurezza

In uno studio farmaco-psicologico condotto su volontari, l'ondansetrone non ha mostrato un effetto sedativo.

### *Prolungamento dell'intervallo QT*

L'effetto di ondansetrone sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e con controllo positivo (moxifloxacina), condotto su 58 uomini e donne adulti. Le dosi di ondansetrone incluse erano pari a 8 e 32 mg infusi per via endovenosa in almeno 15 minuti. Alla dose più elevata testata 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.

### Popolazione pediatrica

Nausea e vomito indotti da chemioterapia

L'efficacia dell'ondansetrone nel controllo dell'emesi e della nausea indotte dalla chemioterapia antitumorale è stata valutata in uno studio in doppio cieco, randomizzato, condotto su 415 pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni (S3AB3006). Nei giorni di chemioterapia, i pazienti hanno ricevuto ondansetrone 5 mg/m<sup>2</sup> per endovena + ondansetrone 4 mg per via orale dopo 8-12 ore oppure ondansetrone 0,45 mg/kg per endovena + 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 dell'emesi nel giorno peggiore della chemioterapia è stato del 49% (5 mg/m<sup>2</sup> per endovena + ondansetrone 4 mg per via orale) e del 41% (0,45 mg/kg per endovena + 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 in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo (S3AB4003), condotto su 438 pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni, ha dimostrato un controllo completo dell'emesi nel giorno peggiore della chemioterapia nel:

- 73% dei pazienti quando ondansetrone è stato somministrato per endovena a una dose di 5 mg/m<sup>2</sup> e.v. con 2-4 mg di desametasone per via orale;
- 71% dei pazienti quando ondansetrone è stato somministrato sotto forma di sciroppo a una dose di 8 mg + 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 2 giorni. Complessivamente, non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

L'efficacia dell'ondansetrone in 75 bambini di età compresa tra 6 e 48 mesi è stata valutata in uno studio in aperto, non comparativo, a singolo braccio (S3A40320). Tutti i bambini hanno ricevuto tre dosi da 0,15 mg/kg di ondansetrone per endovena, somministrate 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia e quattro ed otto ore dopo la prima dose. Il controllo completo dell'emesi è stato ottenuto nel 56% dei pazienti.

Un altro studio in aperto, non comparativo, a singolo braccio (S3A239) ha valutato l'efficacia di una dose endovenosa da 0,15 mg/kg di ondansetrone, seguita da due dosi orali di ondansetrone da 4 mg per i bambini di età < 12 anni e da 8 mg per i bambini di età ≥ 12 anni (numero totale di bambini n = 28). Il controllo completo dell'emesi è stato ottenuto nel 42% dei pazienti.

#### *Nausea e vomito postoperatori*

L'efficacia di una dose singola di ondansetrone nella prevenzione della nausea e del vomito postoperatorio è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in 670 bambini di età compresa tra 1 e 24 mesi (età fetale ≥ 44 settimane, peso ≥ 3 kg). I soggetti inclusi sono stati selezionati per essere sottoposti a chirurgia elettiva in anestesia totale e hanno avuto uno stato ASA ≤ III. Nell'arco di cinque minuti, dopo l'induzione dell'anestesia, è stata somministrata una dose singola di ondansetrone di 0,1 mg/kg. La proporzione di soggetti che hanno avuto almeno un episodio emetico durante il periodo di valutazione di 24 ore (ITT) è stata maggiore per i pazienti trattati con il placebo rispetto a quelli che hanno ricevuto l'ondansetrone (28% vs. 11%, p < 0,0001). Sono stati condotti quattro studi in doppio cieco, controllati con placebo, in 1469 pazienti maschi e femmine (da 2 a 12 anni di età) sottoposti ad anestesia generale. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere dosi endovenose singole di ondansetrone (0,1 mg/kg per i pazienti pediatrici di peso pari o inferiore a 40 kg, 4 mg per i pazienti pediatrici di peso superiore a 40 kg; numero di pazienti = 735) o il placebo (numero di pazienti = 734). Il farmaco in studio è stato somministrato nell'arco di almeno 30 secondi, immediatamente prima, o dopo, l'induzione dell'anestesia. L'ondansetrone è stato significativamente più efficace del placebo nella prevenzione di nausea e vomito. I risultati di questi studi sono riassunti nella Tabella 3.

Tabella 3 Prevenzione e trattamento della nausea e vomito postoperatori nei pazienti pediatrici – risposta al trattamento nell'arco di 24 ore

Studio	Endpoint	Ondansetrone %	Placebo %	Valore P
S3A380	RC	68	39	≤ 0,001
S3GT09	RC	61	35	≤ 0,001
S3A381	RC	53	17	≤ 0,001
S3GT11	Niente nausea	64	51	0,004
S3GT11	Niente emesi	60	47	0,004

RC = nessun episodio emetico, trattamento di salvataggio o ritiro dallo studio

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità media nei volontari sani dopo somministrazione di una compressa da 8 mg è approssimativamente del 55-60%. Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto in circa 1.6 h dopo una dose orale. Non c'è una correlazione diretta tra i livelli plasmatici e l'effetto antiemetico.

### Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche (in vitro) è compreso tra il 70 e il 76%.

### Biotrasformazione

L'ondansetrone è metabolizzato attraverso diversi isozimi del citocromo epatico P450 - CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (polimorfismo della debrisoquina) non ha effetti

sulla farmacocinetica dell'ondansetrone. Le proprietà farmacocinetiche dell'ondansetrone rimangono invariate a dosi ripetute.

### Eliminazione

La clearance dell'ondansetrone avviene prevalentemente mediante il metabolismo epatico. I metaboliti sono escreti nelle urine e nelle feci. L'emivita di eliminazione è di circa 3 ore.

### **Popolazioni di pazienti speciali**

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

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 4 mesi (n = 19) sottoposti a intervento chirurgico, la clearance normalizzata per il peso è stata circa del 30% più lenta di quella dei pazienti di età da 5 a 24 mesi (n = 22), ma paragonabile a quella dei pazienti da 3 a 12 anni. L'emivita segnalata nella popolazione di pazienti di età compresa tra 1 e 4 mesi è stata, in media, di 6,7 ore, in confronto con le 2,9 ore per i pazienti da 5 a 24 mesi e da 3 a 12 anni. Le differenze dei parametri farmacocinetici nella popolazione di pazienti da 1 a 4 mesi può essere in parte spiegata dalla più elevata percentuale di acqua corporea totale nei neonati e nella prima infanzia e da un maggiore volume di distribuzione per i farmaci idrosolubili come l'ondansetrone.

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 anni, sottoposti a chirurgia elettiva in anestesia generale, i valori assoluti per la clearance e il volume di distribuzione dell'ondansetrone erano diminuiti a confronto con i valori di pazienti adulti. Entrambi i parametri erano aumentati in proporzione al peso e a 12 anni di età i valori sono stati prossimi a quelli dei giovani adulti. Quando clearance e volume di distribuzione sono stati normalizzati per il peso corporeo, i valori per questi parametri sono stati simili tra le popolazioni dei diversi gruppi di età. L'uso del dosaggio basato sul peso compensa le variazioni correlate all'età ed è efficace nella normalizzazione dell'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

L'analisi farmacocinetica di popolazione è stata condotta su 428 soggetti (pazienti oncologici, pazienti chirurgici e volontari sani), di età compresa tra 1 mese e 44 anni, dopo la somministrazione endovenosa di ondansetrone. Sulla base di quest'analisi, nei bambini e negli adolescenti l'esposizione sistemica (AUC) ad ondansetrone dopo la somministrazione orale o endovenosa è stata paragonabile a quella negli adulti, ad eccezione dei bambini di età compresa tra 1 e 4 mesi. Il volume è stato correlato all'età ed è stato inferiore negli adulti rispetto a neonati e bambini. La clearance è stata correlata al peso, ma non all'età ad eccezione dei neonati da 1 a 4 mesi, o semplicemente alla variabilità intrinseca dovuta al numero inferiore di soggetti studiati in questo gruppo di età. Poiché i pazienti di età inferiore a 6 mesi riceveranno solo una dose singola in presenza di nausea e vomito postoperatorio, è improbabile che una diminuzione della clearance sia clinicamente rilevante.

#### *Anziani*

Studi di fase I iniziale in volontari sani anziani hanno dimostrato un decremento nella clearance e un incremento nell'emivita di circa 5 h, correlati all'età. Tuttavia, l'ampia variabilità inter-soggetto ha provocato una considerevole sovrapposizione nei parametri farmacocinetici tra giovani (<65 anni) e pazienti anziani (≥ 65 anni) e non c'erano differenze di sicurezza o efficacia osservata tra pazienti con tumore giovani e anziani arruolati negli studi clinici sul CINV tali da sostenere una diversa raccomandazione di dosaggio per gli anziani.

Sulla base concentrazioni plasmatiche di ondansetrone più recenti e di modelli di esposizione-risposta, un effetto maggiore sulla QTcF è previsto in pazienti ≥ 75 anni di età rispetto ai giovani adulti. Per somministrazione endovenosa, sono fornite specifiche informazioni sul dosaggio per i pazienti di età maggiore di 65 anni e di età superiore ai 75 anni (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina di 15-60 ml/min), sia la clearance sistemica sia il volume di distribuzione sono risultati ridotti in seguito a somministrazione endovenosa di ondansetrone, determinando un lieve aumento, clinicamente non significativo,

dell'emivita di eliminazione (5,4 h). Uno studio su pazienti affetti da grave compromissione renale sottoposti regolarmente a emodialisi ha mostrato che la farmacocinetica dell'ondansetrone (rilevata nei periodi interdialitici) rimane essenzialmente invariata.

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica grave, la clearance sistemica dell'ondansetrone è risultata marcatamente ridotta, risultando in un'emivita di eliminazione prolungata (15-32 h) e una biodisponibilità orale prossima al 100% a causa del metabolismo presistemico ridotto.

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

I dati preclinici non hanno rivelato particolari pericoli per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

#### Studi di tossicità riproduttiva

Gli studi tossicologici sulla riproduzione nei ratti e nei conigli non hanno rivelato alcun effetto nocivo sul feto quando l'ondansetrone è stato somministrato durante l'organogenesi ad approssimativamente 6 volte e 24 volte la dose orale massima raccomandata per l'uomo di 24 mg/giorno, rispettivamente, in base alla superficie corporea.

Negli studi sullo sviluppo embrionale fetale nei ratti e nei conigli, le femmine gravide hanno ricevuto dosi orali di ondansetrone fino a 15 mg/kg/giorno e 30 mg/kg/giorno, rispettivamente, durante il periodo di organogenesi. Ad eccezione di un decremento nell'aumento di peso corporeo materno nei conigli, non vi sono stati effetti significativi dell'ondansetrone sulle femmine gravide o sullo sviluppo della prole. A dosi di 15 mg/kg/giorno nei ratti e di 30 mg/kg/giorno nei conigli, la dose materna era di circa 6 e 24 volte la dose orale umana massima raccomandata di 24 mg/giorno, rispettivamente, in base alla superficie corporea.

In uno studio di tossicità per lo sviluppo pre e postnatale, le ratte gravide hanno ricevuto dosi orali di ondansetrone fino a 15 mg/kg/giorno dal giorno 17 della gravidanza fino al giorno 21. Ad eccezione di una leggera riduzione dell'aumento di peso corporeo materno, non vi sono stati effetti sulle ratte gravide e sullo sviluppo pre e postnatale della loro prole, comprese le prestazioni riproduttive della generazione F1 accoppiata. Ad una dose di 15 mg/kg/giorno nei ratti, la dose materna era circa 6 volte la dose orale massima raccomandata per l'uomo di 24 mg/giorno della superficie corporea.

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

Uno studio sui canali ionici cardiaci umani clonati ha dimostrato che l'ondansetrone ha il potenziale di influenzare la ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali di potassio hERG a concentrazioni clinicamente rilevanti. Il prolungamento del QT dose-dipendente è stato osservato in uno studio approfondito del QT su volontari umani.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### *Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato

Sodio amido glicolato – Tipo A

Cellulosa microcristallina

Amido (di mais) pregelatinizzato

Magnesio stearato

#### *Rivestimento:*

Ipromellosa



Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Macrogol 6000  
Ferro ossido giallo (E172).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

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

Blister di PVC/PVdC-alluminio trasparenti e bianco-opachi.  
Confezioni da 2, 4, 5, 6, 9, 10, 15, 18, 50, 100 e 500 compresse.  
Confezioni ospedaliere da 10x1 e 50x1 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

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

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

038434116 - "8 mg Compresse rivestite con film" 2 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434128 - "8 mg Compresse rivestite con film" 4 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434130 - "8 mg Compresse rivestite con film" 5 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434142 - "8 mg Compresse rivestite con film" 6 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434155 - "8 mg Compresse rivestite con film" 9 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434167 - "8 mg Compresse rivestite con film" 10 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434179 - "8 mg Compresse rivestite con film" 15 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434181 - "8 mg Compresse rivestite con film" 18 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434193 - "8 mg Compresse rivestite con film" 50 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434205 - "8 mg Compresse rivestite con film" 100 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434217 - "8 mg Compresse rivestite con film" 500 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al  
038434243 - "8 mg Compresse rivestite con film" 10x1 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al Confezione Ospedaliera  
038434256 - "8 mg Compresse rivestite con film" 50x1 Compresse in blister Pvc/Pvdc/Al Confezione Ospedaliera

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

Data della prima autorizzazione: 25 novembre 2008

Data del rinnovo più recente: 22 febbraio 2013

**11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco