

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **Belofran 4 mg e 8 mg compresse rivestite con film**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Belofran 4mg e 8 mg compresse rivestite con film

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Belofran 4 mg:

Ogni compressa rivestita contiene 4 mg di ondansetrone (come cloridrato diidrato)

Eccipienti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 84,50 mg di lattosio monoidrato.

Belofran 8 mg:

Ogni compressa rivestita contiene 8 mg di ondansetrone (come cloridrato diidrato)

Eccipienti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 169 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere 6.1.

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

4 mg: compresse rivestite con film di colore giallo chiaro, rotonde biconvesse, goffrate 41 da un lato, del diametro di 7,2 mm

8 mg: compresse rivestite con film di colore giallo chiaro, rotonde biconvesse, goffrate 42 da un lato, del diametro di 9,2 mm

#### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

##### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

###### Adulti

- trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia
- prevenzione e trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV).

###### Popolazione pediatrica

- trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia (CINV) nei bambini di età  $\geq 6$  mesi
- prevenzione e trattamento del PONV nei bambini di età  $\geq 1$  mese.

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale

Per i diversi regimi posologici sono disponibili dosaggi e formulazioni appropriati.

### Nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia

#### Adulti

Il potenziale emetogeno dei trattamenti antitumorali varia a seconda delle dosi e delle combinazioni dei regimi chemioterapici e radioterapici usati. Via di somministrazione e dose dell'ondansetrone devono essere flessibili e scelti come indicato sotto.

#### Chemioterapia e radioterapia emetogene

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

Nella maggior parte dei pazienti trattati con chemioterapia o radioterapia emetogene, l'ondansetrone deve essere somministrato inizialmente endovena immediatamente prima di queste, e seguito da 8 mg per via orale ogni 12 ore.

Per la somministrazione orale: 8 mg 1-2 ore prima del trattamento, seguiti da 8 mg per via orale 12 ore dopo.

Per proteggere contro l'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento orale con ondansetrone deve essere continuato per un massimo di 5 giorni dopo un ciclo di trattamento. La dose orale raccomandata è di 8 mg da somministrarsi due volte al giorno.

#### *Chemioterapia altamente emetogena*

Nei pazienti trattati con una terapia altamente emetogena, ad es. cisplatino ad alte dosi, l'ondansetrone può essere somministrato endovena.

La dose raccomandata per via orale è di 24 mg da assumere con desametasone sodio fosfato 12 mg, da 1 a 2 ore prima del trattamento.

Quale protezione contro il vomito ritardato o prolungato dopo le prime 24 ore, il trattamento orale con ondansetrone deve essere proseguito fino a 5 giorni dopo un ciclo di terapia. La dose consigliata per via orale è 8 mg 2 volte al giorno.

### **Popolazione pediatrica**

*Nausea e vomito indotti da chemioterapia nei bambini di età  $\geq 6$  mesi e negli adolescenti*

La dose per CINV può essere calcolata sulla base della superficie corporea (BSA) o del peso - vedere di seguito. La dose basata sul peso determina un dosaggio complessivo quotidiano superiore rispetto a quella basata sulla BSA (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici controllati sull'uso di Belofran nella prevenzione della nausea e del vomito ritardati o prolungati indotti da chemioterapia. Non sono disponibili dati provenienti da studi clinici controllati sull'uso di Belofran per il trattamento della nausea e del vomito indotti da radioterapia nei bambini.

#### *Dosaggio in base alla BSA*

Belofran deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia sotto forma di una singola dose di 5mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa. La dose per via endovenosa non deve essere superiore a 8 mg. La somministrazione orale può iniziare dodici ore più tardi e può essere continuata per un massimo di 5 giorni (vedere la Tabella 1, di seguito). La dose totale giornaliera non deve superare il dosaggio degli adulti di 32 mg.

*Tabella 1: dosaggio per la chemioterapia basato sulla BSA - Bambini di età ≥6 mesi e adolescenti.*

BSA	Giorno 1 <sup>a,b</sup>	Giorni 2-6 <sup>b</sup>
< 0,6m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> ev 2 mg sciroppo dopo 12 ore	2 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore
≥ 0,6m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> ev 4 mg sciroppo o compressa dopo 12 ore	4 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore

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

<sup>b</sup> La dose totale giornaliera non deve superare il dosaggio degli adulti di 32 mg.

#### *Dosaggio in base al peso corporeo*

La dose basata sul peso determina un dosaggio complessivo quotidiano superiore rispetto a quella basata sulla BSA (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1).

Ondansetrone deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia sotto forma di una singola dose per via endovenosa di 0,15mg/kg. La dose per via endovenosa non deve essere superiore a 8 mg.

Due ulteriori dosi possono essere somministrate per via endovenosa a intervalli di 4 ore. La dose totale giornaliera non deve superare il dosaggio degli adulti di 32 mg.

La somministrazione orale può iniziare dodici ore più tardi e può essere continuata per un massimo di 5 giorni (vedere la tabella 2, di seguito).

Tabella 2: dosaggio per la chemioterapia basato sul peso - Bambini di età ≥6 mesi e adolescenti.

Peso	Giorno 1 <sup>a,b</sup>	Giorni 2-6 <sup>b</sup>
≤10k g	Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg a intervalli di 4 ore	2 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore
>10k g	Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg a intervalli di 4 ore	4 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore

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

<sup>b</sup> La dose totale giornaliera non deve superare il dosaggio degli adulti di 32 mg.

### **Anziani**

Belofran è ben tollerato dai pazienti sopra i 65 anni e non è necessaria alcuna modifica del dosaggio, della frequenza di somministrazione o della via di somministrazione.

### **Pazienti con compromissione della funzionalità renale**

Non è necessaria alcuna modifica della dose giornaliera, della frequenza di somministrazione o della via di somministrazione.

### **Pazienti con compromissione della funzionalità epatica**

Nei soggetti con compromissione della funzionalità epatica moderata o grave la clearance di ondansetrone risulta essere notevolmente ridotta e l'emivita sierica significativamente prolungata. In tali pazienti non deve essere superata una dose complessiva giornaliera di 8 mg, per questo si raccomanda una somministrazione orale o parenterale.

### **Pazienti con scarso metabolismo di sparteina/debrisoquina**

L'emivita di eliminazione di ondansetrone non è alterata nei soggetti classificati come scarsi metabolizzatori di sparteina e debrisoquina. Pertanto in tali pazienti dosi ripetute determineranno livelli di esposizione al farmaco non differenti da quelli della popolazione generale. Non è necessaria alcuna variazione del dosaggio giornaliero o della frequenza di somministrazione.

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

#### **Adulti**

#### **Prevenzione della nausea e del vomito post-operatori**

Per la prevenzione del PONV ondansetrone può essere somministrato per via orale o per via endovenosa.

Per la somministrazione orale:

16 mg un'ora prima dell'anestesia.

In alternativa, 8 mg un'ora prima dell'anestesia, seguiti da due ulteriori dosi da 8 mg a intervalli di otto ore.

## **Trattamento del PONV comprovato**

Per il trattamento del PONV comprovato si raccomanda la somministrazione per iniezione.

### **Popolazione pediatrica**

#### ***Nausea e vomito post-operatori nei bambini di età $\geq 1$ mese e negli adolescenti***

Non sono stati condotti studi sull'uso di ondansetrone somministrato per via orale nella prevenzione o nel trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV); per questo scopo si raccomanda l'iniezione endovenosa lenta.

Non sono disponibili dati sull'uso di ondansetrone nel trattamento del PONV nei bambini sotto i 2 anni di età.

### **Anziani**

L'esperienza sull'uso di ondansetrone nella prevenzione e nel trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV) nei pazienti anziani è limitata, tuttavia ondansetrone è ben tollerato nei pazienti sopra i 65 anni che ricevono chemioterapia.

#### ***Pazienti con danno renale***

Non sono necessarie modificazioni della posologia e 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 insufficienza epatica moderata o grave. In tali pazienti non si deve superare la dose giornaliera totale di 8 mg e pertanto è raccomandata la somministrazione per via orale o parenterale.

#### ***Pazienti metabolizzatori lenti di sparteina/debrisoquina***

L'emivita di eliminazione dell'ondansetrone non è alterata nei soggetti classificati come metabolizzatori lenti di sparteina e debrisoquina. Di conseguenza, in questi pazienti la somministrazione ripetuta determinerà una concentrazione del farmaco non diversa da quella della popolazione generale, e pertanto non è necessaria alcuna modificazione della posologia e della frequenza delle somministrazioni.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'ondansetrone o ad altri antagonisti selettivi dei recettori 5-HT<sub>3</sub> (ad es., granisetron, dolasetron).

Uso concomitante con apomorfina (vedere Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione)

Ipersensibilità a qualsiasi componente della preparazione.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità sono state descritte in pazienti che avevano mostrato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi dei recettori 5-HT<sub>3</sub>.

Gli eventi respiratori devono essere trattati in modo sintomatico e i medici devono prestare loro particolare attenzione, come precursori di reazioni di ipersensibilità.

Raramente alterazioni transitorie dell'ECG, tra cui il prolungamento dell'intervallo QT sono state riportate in pazienti trattati con ondansetron. Ondansetron prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente (vedere Proprietà farmacodinamiche). Inoltre, durante la fase post-marketing, sono stati riportati casi di Torsione di Punta in pazienti trattati con ondansetron. Evitare la somministrazione di ondansetron in pazienti con sindrome congenita del QT lungo. Ondansetron deve essere somministrato con cautela ai pazienti che hanno o che possono sviluppare prolungamento del QTc. Queste condizioni comprendono pazienti con alterazioni elettrolitiche, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmia, o pazienti che assumono altri medicinali che portano al prolungamento del QT o ad alterazione degli elettroliti. 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.

Ipokaliemia ed ipomagnesemia devono essere corrette prima della somministrazione di ondansetron.

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pazienti in cui è occorsa sindrome serotoninergica (includere alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso concomitante di ondansetron 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 ondansetron e altri farmaci serotoninergici è clinicamente richiesto, si consiglia una appropriata osservazione del paziente.

Poiché è noto che l'ondansetron aumenta il tempo di transito nel colon, i pazienti con segni di occlusione intestinale subacuta devono essere monitorati dopo la somministrazione.

Nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici alle tonsille, la prevenzione della nausea e del vomito con ondansetron può mascherare sanguinamenti occulti. Pertanto, dopo la somministrazione del farmaco questi pazienti devono essere attentamente seguiti.

Data la scarsa esperienza esistente finora riguardo all'uso dell'ondansetron nei cardiopatici, occorre usare cautela se il farmaco viene somministrato insieme agli anestetici nei pazienti con aritmie o

disturbi di conduzione o in quelli che sono trattati con agenti antiaritmici o beta-bloccanti.

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

### **Popolazione pediatrica**

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

#### *Nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV):*

Quando si calcola la dose in base al peso corporeo e si somministrano tre dosi a intervalli di 4 ore, la dose totale giornaliera sarà superiore rispetto a quando si somministra una dose singola di 5mg/m<sup>2</sup> seguita da una dose orale.

L'efficacia comparativa di questi due diversi regimi di dosaggio non è stata studiata nel corso degli studi clinici. Il confronto incrociato tra le prove cliniche indica un'efficacia simile per entrambi i regimi (vedere il paragrafo 5.1).

## **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non vi è alcuna prova che ondansetrone induca o inibisca il metabolismo di altri farmaci che vengono comunemente somministrati in concomitanza. Studi specifici hanno dimostrato che ondansetrone non interagisce con alcool, temazepam, furosemide, alfentanil, morfina, lignocaina, propofol e tiopental.

L'ondansetrone è metabolizzato da vari enzimi epatici del citocromo P450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. Data la molteplicità degli enzimi in grado di metabolizzare l'ondansetrone, l'inibizione o la ridotta attività di uno di essi (ad es., deficit genetico di CYP2D6) è normalmente compensata dagli altri e dovrebbe comportare variazioni piccole o non significative della clearance complessiva del farmaco o della dose necessaria.

*Fenitoina, carbamazepina e rifampicina:* Nei pazienti trattati con potenti induttori del CYP3A4 (cioè, fenitoina, carbamazepina e rifampicina), la clearance orale dell'ondansetrone risultava aumentata, e i suoi livelli ematici diminuiti.

*Tramadolo:* i dati di piccoli studi indicano che l'ondansetrone può ridurre l'effetto analgesico del tramadolo.

L'uso di ondansetrone con farmaci che prolungano l'intervallo QT può causare un ulteriore prolungamento dell'intervallo QT. L'uso concomitante di ondansetrone con farmaci cardiotossici (ad es. antracicline come doxorubicina, daunorubicina o trastuzumab), antibiotici (ad es. eritromicina o ketoconazolo), antiaritmici (ad es. amiodarone) e beta bloccanti (ad es. atenololo o timololo) può aumentare il rischio di aritmie (vedere paragrafo 4.4).

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 ondansetron e di altri farmaci serotoninergici (compresi gli SSRI e gli SNRI). (Vedere Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

#### Apomorfina

Sulla base di casi segnalati di ipotensione profonda e perdita di coscienza quando ondansetron è stato somministrato con apomorfina cloridrato, è controindicato l'uso concomitante con apomorfina.

## 4.6 Gravidanza e allattamento

### Gravidanza

L'uso in gravidanza non è stato accertato e non è consigliato.

Per ora non sono disponibili altri dati epidemiologici al riguardo. La sicurezza dell'ondansetron in gravidanza nella specie umana non è stata stabilita. La valutazione degli studi sperimentali nell'animale non indica effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embriofetale, sulla gestazione e sullo sviluppo peri- e post-natale. Tuttavia, poichè gli studi nell'animale non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, l'ondansetron non deve essere somministrato in gravidanza. Se è assolutamente necessario somministrare l'ondansetron, deve essere posta grande cautela quando la prescrizione viene fatta a donne gravide, soprattutto nel primo trimestre. È necessario eseguire una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

### Allattamento

I test hanno dimostrato che l'ondansetron passa nel latte degli animali che allattano (vedere paragrafo 5.3), per cui si raccomanda che le madri trattate con il farmaco non allattino i loro bambini.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Nei test psicomotori ondansetron non compromette le prestazioni né causa sedazione.

Nessun effetto negativo su tali attività è previsto dalla farmacologia di ondansetron.

## 4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi vengono elencati di seguito, per classe sistemica organica e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Gli eventi molto comuni,



comuni e non comuni sono stati generalmente determinati sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici. L'incidenza del placebo è stata presa in considerazione. Gli eventi rari e molto rari sono stati generalmente determinati sulla base dei dati spontanei post-marketing.

Le seguenti frequenze sono stimate in base alle dosi standard raccomandate di ondansetrone, secondo l'indicazione e la formulazione.

I profili degli eventi avversi nei bambini e negli adolescenti sono paragonabili a quelli osservati negli adulti.

### **Disturbi del sistema immunitario**

*Raro:* reazioni di ipersensibilità immediate talora gravi, tra cui anafilassi.

### **Patologie del sistema nervoso**

*Molto comune:* cefalea.

*Non comune:* convulsioni, disturbi del movimento (includere reazioni extrapiramidali quali crisi oculogire/reazioni diatoniche e discinesia)<sup>1</sup>.

*Raro:* vertigini durante la somministrazione endovenosa rapida.

### **Patologie dell'occhio**

*Raro:* disturbi visivi transitori (ad es., visione confusa), soprattutto durante la somministrazione endovenosa rapida.

*Molto raro:* cecità transitoria, soprattutto durante la somministrazione endovenosa<sup>2</sup>.

### **Patologie cardiache**

*Non comune:* aritmie, dolore toracico con o senza depressione del segmento ST, bradicardia.

*Raro:* cambiamenti transitori dell'ECG incluso prolungamento del QT (inclusa Torsione di Punta).

### **Patologie vascolari**

*Comune:* sensazione di calore o vampate.

*Non comune:* ipotensione.

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

*Non comune:* singhiozzo.

### **Patologie gastrointestinali**

*Comune:* stipsi.

### **Patologie epatobiliari**

*Non comune:* aumenti asintomatici dei test di funzione epatica<sup>3</sup>.

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

*Comune:* reazioni locali nella sede dell'iniezione endovenosa.

1. Osservato senza evidenza definitiva di persistenti sequele cliniche.
2. La maggior parte dei casi di cecità segnalati si è risolta entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti avevano ricevuto agenti chemioterapici, compreso cisplatino. Alcuni casi di cecità transitoria sono stati segnalati in origine come corticale.
3. Questi eventi sono stati osservati comunemente nei pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino.

### **Popolazione pediatrica**

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

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

## **4.9 Sovradosaggio**

### **Sintomi e segni**

C'è un'esperienza limitata sul sovradosaggio di ondansetron. Nella maggior parte dei casi, i sintomi sono simili a quelli già riportati in pazienti trattati con dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.8). Tra le manifestazioni segnalate vi sono disturbi visivi, stipsi severa, ipotensione, e un episodio vagale con blocco AV transitorio di secondo grado. In tutti i casi, gli eventi si sono risolti completamente. Ondansetron prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente. In caso di sovradosaggio è raccomandato il monitoraggio dell'ECG.

### **Trattamento**

Non esiste un antidoto specifico per ondansetron, perciò nei casi di sospetto sovradosaggio dovrebbe essere somministrata un'appropriata terapia sintomatica e di supporto.

L'uso dell'ipecacuana per il trattamento del sovradosaggio di ondansetron non è consigliato poichè è improbabile la risposta dei pazienti, in considerazione dell'azione antiemetica dell'ondansetron stesso.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, Antagonisti della serotonina (5-HT<sub>3</sub>)

Codice ATC: A04AA01

L'ondansetrone è un potente e altamente selettivo antagonista dei recettori 5-HT<sub>3</sub>.

L'esatto meccanismo della sua azione antiemetica e antinausea non è noto.

Gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare la liberazione di 5-HT nell'intestino tenue, dando inizio a un riflesso di vomito mediante l'attivazione delle afferenze vagali attraverso i recettori 5-HT<sub>3</sub>. L'ondansetrone blocca l'inizio di questo riflesso. L'attivazione degli afferenti vagali può causare anche la liberazione di 5-HT nell'area postrema, situata sul pavimento del 4° ventricolo, e ciò può provocare il vomito anche attraverso un meccanismo centrale. Pertanto, l'effetto dell'ondansetrone nel trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia citotossica e dalla radioterapia è probabilmente dovuto all'antagonismo dei recettori 5-HT<sub>3</sub> sui neuroni localizzati a livello del sistema nervoso sia centrale sia periferico. I meccanismi di azione nella nausea e nel vomito postoperatori non sono noti, ma possono esserci vie comuni a quelle della nausea e del vomito indotti dagli agenti citotossici.

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

L'ondansetrone non modifica le concentrazioni plasmatiche di prolattina.

Il ruolo dell'ondansetrone nel vomito da oppiacei non è ancora definito.

## **Studi clinici**

### ***Popolazione pediatrica***

#### **Nausea e vomito indotti da chemioterapia**

L'efficacia di ondansetrone nel controllo del vomito e della nausea indotti da chemioterapia è stata valutata in uno studio clinico in doppio cieco, randomizzato, condotto su 415 pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni. Nei giorni di chemioterapia i pazienti hanno ricevuto ondansetrone 5 mg/m<sup>2</sup> ev + (dopo 8-12 ore) ondansetrone 4 mg per via orale, oppure ondansetrone 0,45 mg/kg ev + (dopo 8-12 ore) placebo per via orale. 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> ev + ondansetrone 4 mg per via orale) e del 41% (0,45 mg/kg ev + placebo per via orale). Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetrone sciroppo due volte al giorno per 3 giorni.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo condotto su 438 pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni ha dimostrato il completo controllo

del vomito nel giorno peggiore della chemioterapia nel 73% dei pazienti, quando ondansetrone era stato somministrato per via endovenosa a una dose di 5 mg/m<sup>2</sup> insieme a 2-4 mg di desametasone per via orale e nel 71% dei pazienti, quando ondansetrone era stato somministrato come sciroppo alla 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.

L'efficacia di ondansetrone in 75 bambini di età compresa tra 6 e 48 mesi è stata studiata in uno studio open-label, non comparativo e a braccio singolo. Tutti i bambini hanno ricevuto tre dosi di ondansetrone da 0,15 mg/kg per via endovenosa, somministrate 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia e successivamente quattro e otto ore dopo la prima dose. Il controllo completo dell'emesi è stato raggiunto nel 56% dei pazienti.

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

### **Prevenzione della nausea e del vomito post-operatori**

L'efficacia di una singola dose di ondansetrone nella prevenzione della nausea e del vomito post-operatori è stata investigata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo condotto su 670 bambini di età compresa tra 1 e 24 mesi (età post-concettuale ≥44 settimane, peso ≥3 kg). I soggetti inclusi nello studio erano in procinto di sottoporsi a chirurgia elettiva in anestesia generale e presentavano uno status ASA ≤III. Entro i cinque minuti successivi all'induzione dell'anestesia è stata somministrata una singola dose di ondansetrone 0,1 mg/kg. La percentuale di soggetti che hanno sperimentato almeno un episodio emetico durante il periodo di valutazione di 24 ore (ITT) è stata maggiore tra i pazienti trattati con placebo rispetto ai pazienti trattati con ondansetrone (28% vs 11%, p <0,0001).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione orale, l'ondansetrone viene assorbito passivamente e completamente dal tratto gastrointestinale e subisce un metabolismo di primo passaggio (la biodisponibilità è circa del 60%). Dopo una dose di 8 mg, le concentrazioni plasmatiche massime di circa 30 ng/ml vengono raggiunte in circa 1,5 ore. Per dosi superiori a 8 mg, l'aumento della concentrazione sistemica dell'ondansetrone è più che proporzionale; ciò può riflettere una certa riduzione del metabolismo di primo passaggio con dosi orali più elevate. Dopo somministrazione orale, la biodisponibilità è leggermente aumentata dalla presenza di cibo, ma non è influenzata dagli antiacidi. Studi condotti in volontari sani anziani hanno evidenziato aumenti lievi, ma clinicamente non significativi, della biodisponibilità orale (65%) e dell'emivita (5 ore) dell'ondansetrone in relazione all'età. Differenze in rapporto al sesso sono state descritte per quando riguarda l'eliminazione dell'ondansetrone, con entità e velocità di

assorbimento maggiori dopo somministrazione orale e clearance sistemica e volume di distribuzione (aggiustato per il peso corporeo) ridotti nelle femmine.

L'eliminazione dell'ondansetrone dopo somministrazione orale, intramuscolare (IMI o endovenosa (EV) è simile, con un'emivita terminale di circa 3 ore e un volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 140 l. Con la somministrazione IM ed EV di ondansetrone si ottiene una concentrazione sistemica equivalente.

Il legame alle proteine dell'ondansetrone è del 70-76%. Non è stato accertato un effetto diretto della concentrazione plasmatica sull'effetto antiemetico. L'ondansetrone viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente mediante il metabolismo epatico attraverso molteplici vie enzimatiche. Meno del 5% della dose assorbita viene escreta immutata con le urine. L'assenza dell'enzima CYP2D6 è priva di effetti sulla farmacocinetica dell'ondansetrone. Le proprietà farmacocinetiche dell'ondansetrone sono immutate dopo somministrazioni ripetute.

## **Popolazioni particolari di pazienti:**

### **Popolazione pediatrica**

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

In pazienti pediatrici di età da 1 a 4 mesi (n=19) sottoposti a intervento chirurgico, la clearance normalizzata in relazione al peso è stata più lenta di circa il 30% rispetto a quella nei pazienti di età tra 5 e 24 mesi (n=22), ma paragonabile a quella riscontrata nei pazienti di età tra 3 e 12 anni. L'emivita media nella popolazione di pazienti di età tra 1 e 4 mesi è risultata pari a 6,7 ore, rispetto alle 2,9 ore osservata nei pazienti di età tra 5 e 24 mesi e tra 3 e 12 anni. Le differenze nei parametri farmacocinetici nella popolazione di pazienti di età tra 1 e 4 mesi possono essere spiegate in parte dalla percentuale d'acqua corporea totale più elevata nei neonati e negli infanti e dal maggiore volume di distribuzione dei farmaci idrosolubili, come ondansetrone.

In pazienti pediatrici di età tra 3 e 12 anni sottoposti a interventi chirurgici elettivi in anestesia totale, i valori assoluti della clearance e del volume di distribuzione di ondansetrone sono risultati ridotti rispetto ai valori dei pazienti adulti. Entrambi i parametri sono aumentati in modo lineare con il peso e dai 12 anni di età, i valori si avvicinavano a quelli dei giovani adulti. Quando i valori della clearance e del volume di distribuzione sono stati normalizzati in relazione al peso corporeo, i valori di questi parametri risultavano simili tra i gruppi di popolazione con età diversa. Un dosaggio in base al peso corporeo compensa le variazioni legate all'età ed è efficace nel normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

L'analisi farmacocinetica di popolazione è stata effettuata su 74 pazienti pediatrici malati di cancro di età compresa tra 6-48 mesi e 41 pazienti chirurgici di età compresa tra 1-24 mesi dopo la somministrazione endovenosa di ondansetrone. Sulla base dei parametri di farmacocinetica di popolazione per

pazienti di età compresa tra 1 mese e 48 mesi, la somministrazione della dose prevista per la popolazione adulta (0.15 mg/kg per via endovenosa ogni 4 ore per 3 dosi) comporterebbe un'esposizione sistemica (AUC) paragonabile a quella osservata in pazienti chirurgici pediatrici (età 5-24 mesi), nei pazienti oncologici pediatrici (età 4-18 anni), e nei pazienti chirurgici (età 3-12 anni), a dosi analoghe, come mostrato nella tabella C. Questa esposizione (AUC) è coerente con il rapporto di esposizione-efficacia descritto in precedenza in soggetti oncologici pediatrici, che ha mostrato un tasso di risposta variabile da 50 a 90% con valori di AUC variabili da 170 a 250 ng.h/ml

Tabella C. Farmacocinetica in pazienti pediatrici di età compresa tra 1 mese e 18 anni

Studio	Popolazione di pazienti (Dose endovenosa)	Età	Numero	AUC (ng.h/ml)	CL (L/h/kg)	Vd <sub>n</sub> (L/kg)	T <sub>1/2</sub> (h)
				Media geometrica			Media
S3A40319 <sup>2</sup>	Chirurgia (0,1 o 0,2 mg/kg)	Da 1 a 4 mesi	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 <sup>2</sup>	Chirurgia (0,1 o 0,2 mg/kg)	Da 5 a 24 mesi	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Farmacocinetica di popolazione <sup>2,3</sup>	Cancro/Chirurgia (0,15 mg/kg q4h/0,1 o 0,2 mg/kg)	Da 1 a 48 mesi	115	257	0,582	3,65	4,9
S3KG02 <sup>4</sup>	Chirurgia (2 mg o 4 mg)	Da 3 a 12 anni	21	240	0,439	1,65	2,9
S3A-150	Cancro (0,15 mg/kg q4h)	Da 4 a 18 anni	21	247	0,599	1,9	2,8

<sup>1</sup> Ondansetrone somministrato come singola iniezione endovenosa: 0,1 o 0,2 mg/kg

<sup>2</sup> Farmacocinetica di popolazione: 64% pazienti oncologici e 36% pazienti chirurgici.

<sup>3</sup> Stime di popolazione rappresentate; AUC sulla base della dose da 0.15 mg/kg.

<sup>4</sup> Ondansetrone somministrato come singola iniezione endovenosa: 2 mg (da 3 a 7 anni) o 4 mg (da 8 a 12 anni).

### **Pazienti con compromissione epatica**

A seguito di somministrazione orale, endovenosa o intramuscolare in pazienti con compromissione della funzionalità epatica di grado severo, la clearance sistemica dell'ondansetrone è marcatamente ridotta, l'emivita è prolungata

(15-32 ore) e la biodisponibilità orale si avvicina al 100% a causa del ridotto metabolismo presistemico.

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

I dati preclinici, basati sugli studi convenzionali di farmacologia per la sicurezza, tossicità con somministrazioni ripetute, genotossicità e possibile cancerogenicità, non hanno messo in evidenza particolari rischi per l'uomo.

L'ondansetrone e i suoi metaboliti si accumulano nel latte delle ratte, con un rapporto latte/plasma di 5,2. Uno studio in canali ionici clonati del cuore umano ha dimostrato che l'ondansetrone è in grado di influenzare la ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali HERG del potassio. L'importanza clinica di questo dato è incerta.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della *compressa*:

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Amido pregelatinizzato (mais)

Magnesio stearato

*Film di rivestimento:*

Ipromellosa

Idrossipropilcellulosa

Glicole propilenico

Sorbitan oleato

Acido sorbico

Vanillina

Titanio diossido (E 171)

Giallo chinolina (E 104)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede condizioni particolari per la conservazione.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/Al)

4 mg: 6, 10, 30, 50 e 100 compresse rivestite con film.

8 mg: 6, 10, 15, 30, 50 e 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

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

Sandoz Spa  
Largo U Boccioni 1  
21040 Origgio (VA)

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

6 compresse 4 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196108

10 compresse 4 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196019

30 compresse 4 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196096

50 compresse 4 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196021

100 compresse 4 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196033

6 compresse 8 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196110

10 compresse 8 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196045



15 compresse 8 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196058

30 compresse 8 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196060

50 compresse 8 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196072

100 compresse 8 mg compresse rivestite con film in blister PVC/AL  
AIC n. 037196084

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

Novembre 2008

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco