

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondansetrone Dr. Reddy's 4 mg compresse orodispersibili  
Ondansetrone Dr. Reddy's 8mg compresse orodispersibili

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 4 mg di Ondansetrone

Eccipienti:  
contiene anche 1,85 mg di aspartame (E951)

Ogni compressa orodispersibile contiene 8 mg di Ondansetrone

Eccipienti:  
contiene anche 3,7 mg di aspartame (E951)

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

Ondansetrone Dr. Reddy's compresse orodispersibili 4 mg sono bianche tendenti al biancastro, rotonde, biconvesse, non rivestite, con '4' impresso su un lato e 'O' sul lato opposto.

Ondansetrone Dr. Reddy's compresse orodispersibili 8 mg sono bianche tendenti al biancastro, rotonde, biconvesse, non rivestite, con '8' impresso su un lato e 'O' sul lato opposto.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:  
Gestione di nausea e vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia  
Prevenzione e trattamento di nausea e vomito post-operatori

Popolazione pediatrica:  
Gestione di nausea e vomito indotti da chemioterapia in bambini di età maggiore o uguale a 6 mesi.  
Prevenzione e trattamento di nausea e vomito post-operatori in bambini di età maggiore o uguale a 1 mese.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posizionare le compresse orodispersibili sulla parte superiore della lingua dove si disperdono velocemente. Ingoiare con un bicchiere d'acqua.

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

Adulti:

Il potenziale emetogeno nel trattamento del cancro varia a seconda delle dosi e delle combinazioni dei regimi di chemioterapia e radioterapia adottati. La dose di Ondansetrone deve essere flessibile e selezionata come indicato di seguito.

Chemioterapia e radioterapia emetogene: l'Ondansetrone può essere somministrato per via rettale, orale (compresse o sciroppo), endovenosa o intramuscolare.

Per la maggior parte dei pazienti che si sottopongono a radioterapia o chemioterapia emetogene, l'Ondansetrone 8 mg deve essere somministrato come lenta iniezione endovenosa o intramuscolare immediatamente prima del trattamento, seguito da 8 mg orali, ogni 12 ore.

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

Per la prevenzione dell'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento orale con l'Ondansetrone deve essere continuato per altri 5 giorni ed il trattamento rettale per altri 3 giorni dopo una seduta di trattamento. La dose raccomandata per la somministrazione orale è di 8 mg due volte al giorno.

Chemioterapia altamente emetogena (es. con Cisplatino): Per i pazienti che si sottopongono a chemioterapia altamente emetogena, es. alte dosi di cisplatino, l'Ondansetrone può essere somministrato per via endovenosa.

Per la protezione dall'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento con Ondansetrone deve essere continuato per altri 5 giorni dopo una seduta di terapia.

La dose raccomandata per la somministrazione orale è di 8 mg due volte al giorno.

#### **Popolazione pediatrica:**

Nausea e vomito indotti dalla chemioterapia in bambini di età  $\geq$  a 6 mesi e negli adolescenti

La dose per nausea e vomito indotti dalla chemioterapia può essere calcolata basandosi sull'area della superficie corporea (BSA) o sul peso – vedere sotto. La titolazione basata sul peso corporeo risulta più alta delle dosi totali giornaliere rispetto alla titolazione basata sull'area superficiale corporea (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Non ci sono indicazioni riguardo a studi clinici controllati sull'uso dell'Ondansetrone nella prevenzione di nausea e vomito prolungati o ritardati, indotti dalla chemioterapia.

Non ci sono indicazioni riguardo a studi clinici controllati sull'uso dell'Ondansetrone nella prevenzione di nausea e vomito prolungati o ritardati, indotti dalla radioterapia nei bambini.

#### **Dosaggio basato su BSA**

L'Ondansetrone deve essere somministrato immediatamente prima del trattamento chemioterapico in una dose singola di 5 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa. La dose endovenosa non deve superare gli 8 mg.

Il dosaggio orale può iniziare dopo dodici ore e continuare per 5 giorni (Tabella 1).

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

#### **Tabella 1: dosaggio basato sulla BSA per chemioterapia in bambini di età $\geq$ a 6 mesi e negli adolescenti**

BSA	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. + 2 mg sciroppo dopo 12 ore	2 mg sciroppo ogni 12 ore
$\geq$ 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> e.v. +	4 mg sciroppo o compressa ogni

	4 mg sciroppo o compressa dopo 12 ore	12 ore
--	--	--------

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

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

#### Dosaggio basato sul peso corporeo

Il dosaggio basato sul peso risulta più alto del totale delle dosi giornaliere in rapporto al dosaggio basato su BSA (paragrafi 4.4. e 5.1).

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

A intervalli di 4 ore, possono essere somministrate per via endovenosa, altre due dosi. La dose totale giornaliera non deve superare la dose per adulti pari a 32 mg.

La somministrazione orale può essere iniziata dodici ore dopo e può essere continuata per un massimo di 5 giorni (Tabella 2)

#### Tabella 2: dosaggio basato sul peso corporeo, per chemioterapia in bambini di età $\geq$ a 6 mesi e negli adolescenti

Peso	Giorno 1 <sup>(a,b)</sup>	Giorni 2-6 <sup>(b)</sup>
$\leq$ 10 kg	Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg ogni 4 ore	2 mg di sciroppo ogni 12 ore
> 10 kg	Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg ogni 4 ore	4 mg di sciroppo o compresse ogni 12 ore

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

<sup>b</sup> La dose totale giornaliera non deve eccedere la dose per adulti pari a 32 mg.

#### Anziani:

L'Ondansetrone è ben tollerato da pazienti di età superiore ai 65 anni.

Non è richiesto nessun aggiustamento nel dosaggio, nella frequenza o nella modalità di somministrazione. V. anche "Popolazioni speciali".

#### ***Nausea e vomito post-operatori:***

##### Adulti:

Per la prevenzione di nausea e vomito post-operatori (PONV): l'Ondansetrone può essere somministrato sia per via orale che per iniezione endovenosa.

Per la somministrazione orale: 16 mg, 1 ora prima dell'anestesia. In alternativa, 8 mg un'ora prima dell'anestesia, seguiti da altre due somministrazioni di 8 mg a intervalli di otto ore.

Somministrazione di una PONV stabilita: si raccomanda la somministrazione endovenosa.

#### Popolazione pediatrica

PONV in bambini con età > a un mese e adolescenti

Formulazioni orali:

Non sono stati condotti studi sulla somministrazione orale di Ondansetrone per la prevenzione di nausea e vomito post-operatori; a tale scopo è pertanto raccomandata la somministrazione tramite lenta iniezione e.v.

Non sono disponibili dati sull'uso dell'Ondansetrone nel trattamento della PONV nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

#### Anziani:

L'esperienza sull'uso dell'Ondansetrone nella prevenzione e nel trattamento di nausea e vomito post-operatori è limitata. Tuttavia, l'Ondansetrone è ben tollerato da questo gruppo di pazienti sottoposti a chemioterapia. V. anche "Popolazioni speciali".

#### *Popolazioni speciali*

#### Pazienti con insufficienza renale

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

#### Pazienti con insufficienza epatica

La *clearance* dell'Ondansetrone è significativamente ridotta e l'emivita nel siero è significativamente prolungata in soggetti che presentano insufficienza della funzione epatica da moderata a grave. In questi pazienti non si deve superare la dose totale di 8 mg al giorno.

#### Pazienti con metabolismo lento di sparteina/debrisoquina

L'emivita di eliminazione dell'Ondansetrone non è alterata in soggetti classificati come metabolizzatori lenti di sparteina/ debrisoquina. Pertanto in tali pazienti la dose ripetuta darà livelli di esposizione al farmaco non dissimili da quelli della popolazione globale. Non è pertanto richiesta alcuna alterazione del dosaggio quotidiano o della frequenza di somministrazione.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'ondansetrone o a uno qualsiasi degli eccipienti. Ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi del recettore 5-HT<sub>3</sub> (es. granisetron, dolasetron).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In pazienti che presentano ipersensibilità verso altri antagonisti selettivi del recettore 5HT<sub>3</sub>, sono state osservate reazioni di ipersensibilità.

Poiché è noto che l'Ondansetrone aumenta il tempo di transito nell'intestino crasso, i pazienti con sintomi di ostruzione intestinale subacuta, ai quali è stato somministrato l'Ondansetrone, devono essere monitorati.

In pazienti che abbiano subito chirurgia adenotonsillare, la prevenzione della nausea e del vomito con l'Ondansetrone può mascherare del sanguinamento occulto. Pertanto, questi pazienti devono essere seguiti con attenzione dopo il trattamento con l'Ondansetrone.

Poiché vi è poca esperienza fino ad oggi circa l'uso dell'Ondansetrone in pazienti cardiopatici, deve essere usata cautela se l'Ondansetrone è cosomministrato con anestetici in pazienti con aritmie o disturbi della conduzione cardiaca o di pazienti che vengono trattati con farmaci antiaritmici o beta-bloccanti.

Molto raramente e prevalentemente con l'Ondansetrone per via endovenosa, sono stati riportati cambiamenti transitori nell'ECG incluso un prolungamento dell'intervallo QT. Si consiglia cautela nei pazienti che hanno ricevuto agenti cardiotossici e nei pazienti con una storia di sindrome del QT lungo.

Gli eventi respiratori devono essere trattati sintomaticamente e i medici devono prestare particolare attenzione ad essi, come precursori di reazioni di ipersensibilità.

#### Popolazione pediatrica:

I pazienti pediatrici trattati con l'ondansetrone insieme ad agenti terapeutici chemio-epatotossici devono essere attentamente monitorati per il rischio di compromissione della funzionalità epatica.

Nausea e vomito indotti da chemioterapia: quando si effettua il calcolo della dose su una base mg / kg e si somministra in tre dosi a intervalli di 4 ore, la dose totale giornaliera sarà più alta rispetto al caso in cui venga data 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 valutata in studi clinici. Il confronto fra studi diversi indica un'efficacia simile per entrambi i regimi - vedere paragrafo 5.1.

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Ondansetrone Dr. Reddy's compresse orodispersibili contiene una fonte di fenilalanina in forma di aspartame (vedere sezione 6.1) che può essere dannosa in pazienti affetti da fenilchetonuria.

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

Non si ha evidenza del fatto che l'Ondansetrone induca o inibisca il metabolismo di altri farmaci comunemente cosomministrati. Studi specifici hanno mostrato l'assenza di interazioni farmacocinetiche qualora l'Ondansetrone venga somministrato con alcool, temazepam, furosemide, alfentanil, propofol e tiopentale.

L'Ondansetrone viene metabolizzato da molteplici enzimi del citocromo epatico P-450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. A causa della molteplicità degli enzimi metabolici in grado di metabolizzare l'Ondansetrone, l'inibizione dell'enzima o la ridotta attività di un enzima (ad esempio deficit genetico di CYP2D6) è normalmente compensata da altri enzimi e comporta, cambiamenti ridotti o per niente significativi nella clearance globale dell'Ondansetrone o della dose necessaria.

Fenitoina, Carbamazepina e Rifampicina: nei pazienti trattati con potenti induttori del CYP3A4 (es. fenitoina, carbamazepina, e rifampicina), la clearance dell'Ondansetrone somministrato per via orale aumenta e le concentrazioni plasmatiche dell'Ondansetrone si riducono.

Tramadolo: studi clinici minori, indicano che l'Ondansetrone può ridurre l'effetto analgesico del tramadolo.

L'uso di ondansetrone con farmaci che prolungano il QT può comportare un ulteriore prolungamento del QT stesso. L'uso concomitante dell'Ondansetrone con farmaci cardiotossici (es. antracicline) può aumentare il rischio di aritmie (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

La sicurezza dell'Ondansetrone nell'uso in gravidanza non è stata stabilita.

La valutazione di studi sperimentali su animali non indica alcun effetto dannoso diretto o indiretto sullo sviluppo dell'embrione o del feto, sul corso della gestazione e sullo sviluppo peri- e post-natale. Tuttavia, poiché gli studi effettuati su animali non sono sempre predittivi della risposta sull'uomo, l'uso dell'Ondansetrone durante la gravidanza non è raccomandato.

##### Allattamento

Degli studi hanno dimostrato che l'Ondansetrone passa nel latte degli animali che allattano (vedere paragrafo 5.3). Si raccomanda pertanto alle madri in trattamento con Ondansetrone di non allattare al seno i loro bambini.

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

L'Ondansetrone altera in modo trascurabile o per niente, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi sono riportati in basso in ordine di classificazione per organi e di frequenza. Le frequenze sono definite come:

Molto comune ( $>1/10$ ),

Comune ( $>1/100$  e  $<1/10$ ),

Non comune ( $>1/1000$  e  $<1/100$ ),

Raro ( $>1/10.000$  e  $<1/1.000$ ),

Molto raro ( $<1/10.000$ ),

Non nota (non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni sono stati generalmente determinati dai dati degli studi clinici. È stata presa in considerazione l'incidenza nel gruppo placebo. Eventi rari e molto rari sono stati generalmente determinati dalle segnalazioni spontanee post-marketing.

Molto raramente sono state riportate alterazioni transitorie dell'ECG, compreso il prolungamento dell'intervallo QT.

Le seguenti frequenze sono stimate a dosi standard raccomandate di Ondansetrone in base all'indicazione e alla formulazione.

##### Disordini del sistema immunitario

Raro: reazioni di ipersensibilità immediate talvolta severe, inclusa anafilassi. E' possibile anche la sensibilità crociata con altri antagonisti selettivi del 5-HT<sub>3</sub>.

##### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea.

Non comune: sono state osservate reazioni extrapiramidali, (quali crisi oculogire/reazioni distoniche), senza prove definitive di conseguenze cliniche persistenti; attacchi.

Raro: vertigini durante la somministrazione per via endovenosa.

##### Patologie dell'occhio

Raro: disturbi transitori della vista (es. visione offuscata) durante la somministrazione e.v.

Molto raro: cecità transitoria prevalentemente durante la somministrazione endovenosa. La maggior parte dei casi di cecità segnalati si risolvono entro 20 minuti. Si tratta per la maggior parte dei casi, di pazienti ai quali erano stati somministrati farmaci chemioterapici, incluso cisplatino. Alcuni casi di cecità transitoria sono stati segnalati come aventi origine corticale.

##### Patologie cardiache

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

##### Patologie vascolari

Comune: sensazioni di vampate di calore.

Non comune: ipotensione.

##### Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Singhiozzo.

##### Patologie gastrointestinali

Comune: L'Ondansetrone è noto aumentare il tempo di transito nell'intestino crasso, ed in alcuni pazienti può causare stipsi.

##### Patologie epatobiliari

Non comune: aumento asintomatico nei test di funzionalità epatica\*.

Questi eventi sono stati comunemente osservati in pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino.

Il profilo degli eventi avversi nei bambini e negli adolescenti è confrontabile con quello riscontrato negli adulti.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Al momento si dispone di poche informazioni riguardo al sovradosaggio con l'Ondansetrone. Tuttavia, un numero limitato di pazienti ha ricevuto un sovradosaggio. Nella maggior parte dei casi i sintomi sono stati simili a quelli già citati per i pazienti che ricevono le dosi raccomandate (v. sezione 4.8 – “Effetti indesiderati”).

Non esiste un antidoto specifico per l'Ondansetrone, di conseguenza, in tutti i casi di sospetto sovradosaggio deve essere somministrata un'appropriata terapia di supporto.

L'uso di ipecacuanha per il trattamento del sovradosaggio con l'Ondansetrone non è raccomandato, in quanto i pazienti potrebbero non rispondere a causa della azione anti-emetica dell'Ondansetrone stesso.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmaco terapeutica: antagonista della serotonina (5HT<sub>3</sub>), codice ATC: A04AA01

L'Ondansetrone è un potente antagonista, altamente selettivo del recettore 5HT<sub>3</sub>. Il suo preciso meccanismo d'azione nel controllo di nausea e vomito non è conosciuto. Agenti chemioterapici e radioterapici possono causare il rilascio di 5HT nell'intestino tenue, che tramite legame con i recettori 5HT<sub>3</sub> attiva le afferenze vagali avviando il riflesso del vomito. L'Ondansetrone blocca l'avvio di questo riflesso. L'attivazione delle afferenze vagali può inoltre causare rilascio di 5HT nell'area postrema, localizzata alla base del quarto ventricolo e ciò può indurre emesi mediante un meccanismo centrale. L'effetto dell'Ondansetrone nel controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia e radioterapia citotossiche è, pertanto, probabilmente dovuto ad un antagonismo dei recettori 5HT<sub>3</sub> localizzati sui neuroni sia nel sistema nervoso centrale che periferico. Il meccanismo d'azione responsabile di nausea e vomito post-operatori non è conosciuto ma è possibile che esistano vie comuni per gli stessi sintomi indotti da trattamenti citotossici.

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

L'Ondansetrone non altera la concentrazione plasmatica di prolattina.

Il ruolo dell'Ondansetrone nel vomito indotto da oppiacei non è stato ancora stabilito.

#### **Popolazione pediatrica**

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

L'efficacia dell'Ondansetrone nel controllo del vomito e nausea indotti da chemioterapia antitumorale è stata valutata in uno studio in doppio cieco randomizzato su 415 pazienti di età tra 1 e 18 anni. Nei giorni di chemioterapia, i pazienti hanno ricevuto o l'Ondansetrone 5 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa + Ondansetrone 4 mg per via orale, dopo 8-12 ore o l'Ondansetrone 0,45 mg / kg per via endovenosa + placebo per via orale, dopo 8-12 ore. Nella fase post-chemioterapica, entrambi i gruppi hanno ricevuto lo sciroppo di Ondansetrone 4 mg due volte al giorno per 3 giorni. Il controllo completo del vomito nel giorno peggiore della chemioterapia è stata del 49% (5 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa + Ondansetrone 4 mg per via orale) e del 41% (0,45 mg / kg per via endovenosa + placebo per via orale). Nella fase post-chemioterapica, entrambi i gruppi hanno ricevuto lo sciroppo di Ondansetrone 4 mg due volte al giorno per 3 giorni.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo su 438 pazienti di età compresa tra 1 a 17 anni ha dimostrato il completo controllo del vomito nel giorno peggiore della

chemioterapia nel 73% dei pazienti quando l'Ondansetrone è stato somministrato per via endovenosa ad 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 l'Ondansetrone è stato somministrato come sciroppo alla dose di 8 mg + desametasone 2-4 mg per via orale nei giorni della chemioterapia. Nella fase post-chemioterapica, entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di Ondansetrone sciroppo 2 volte al giorno, per 2 giorni.

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

Un altro studio in aperto, non-comparativo, a braccio singolo ha valutato l'efficacia di una dose per via endovenosa di 0,15 mg / kg di Ondansetrone seguita da due dosi per via orale di Ondansetrone 4 mg su bambini di età <12 anni e 8 mg su bambini di età ≥ 12 anni (Numero totale di bambini = 28). Il controllo completo del vomito è stato raggiunto nel 42% dei pazienti.

#### Prevenzione di nausea e vomito postoperatori

L'efficacia di una dose singola di Ondansetrone nella prevenzione della nausea e del vomito post-operatori è stata studiata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 670 bambini di età compresa tra 1 a 24 mesi (età dal concepimento almeno 44 settimane, peso almeno 3 kg). I soggetti inclusi si sarebbero sottoposti ad intervento chirurgico elettivo in anestesia generale e avevano uno status ASA ≤ III. Entro cinque minuti dall'induzione dell'anestesia è stata somministrata una dose singola di Ondansetrone 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 placebo rispetto a quelli che hanno ricevuto Ondansetrone (28% contro 11%, p <0,0001).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In seguito a somministrazione orale, l'Ondansetrone è assorbito passivamente e completamente dal tratto gastrointestinale e subisce metabolismo di primo passaggio (la biodisponibilità è circa il 60%). Le concentrazioni plasmatiche di picco di circa 30 ng / ml sono raggiunte circa 1,5 ore dopo una dose di 8 mg. Per dosaggi superiori a 8 mg di Ondansetrone l'aumento dell'esposizione sistemica con la dose è superiore rispetto alla proporzione; ciò può essere indice di una certa riduzione nel metabolismo di primo passaggio a dosi orali. La biodisponibilità, a seguito di somministrazione orale, è leggermente aumentata dalla presenza di cibo, ma influenzata dagli antiacidi. Studi in volontari sani anziani, hanno dimostrato aumenti lievi, ma clinicamente non significativi, legati sia alla biodisponibilità orale (65%) che all'emivita (5 ore) dell'Ondansetrone.

Sono state indicate differenze in base al genere, nell'eliminazione dell'Ondansetrone somministrato in dose singola.

La portata e la velocità di assorbimento Ondansetrone è maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Nelle donne si hanno una clearance più lenta, un minor volume di distribuzione apparente (aggiustato per il peso), e una maggiore biodisponibilità assoluta che comportano più elevati livelli di Ondansetrone nel plasma. Questi alti livelli plasmatici possono in parte essere spiegati con le differenze di peso corporeo tra uomini e donne. Non è noto se queste differenze legate al sesso siano clinicamente importanti.

L'eliminazione dell'Ondansetrone dopo assunzione per via orale, per via intramuscolare (i.m.) e per via endovenosa (e.v.) è simile, con una emivita terminale di circa 3 ore e il volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 140 l. Un'esposizione sistemica equivalente è raggiunta dopo la somministrazione i.m. ed e.v. dell'Ondansetrone.

Il legame proteico dell'Ondansetrone è 70-76%. Un effetto diretto fra la concentrazione plasmatica e l'effetto anti-emetico non è stata stabilita. L'Ondansetrone viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente mediante metabolismo epatico attraverso molteplici vie enzimatiche. Meno

del 5% della dose assorbita viene escreta imm modificata nelle urine. L'assenza dell'enzima CYP2D6 non ha alcun effetto sulla farmacocinetica dell'Ondansetrone. Le proprietà farmacocinetiche dell'Ondansetrone sono invariate dopo somministrazione di dosi ripetute.

## **Popolazioni speciali di pazienti**

### **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 ad intervento chirurgico, la clearance, normalizzata sulla base del peso, era circa il 30% più lenta che in pazienti dai 5 ai 24 mesi (n = 22), ma comparabile a quella di pazienti dai 3 ai 12 anni. Il tempo di emivita nella popolazione di pazienti in età compresa tra 1 e 4 mesi è stato riportato, in media, di 6,7 ore rispetto a 2,9 ore per i pazienti tra i 5 e i 24 mesi e tra i 3 e i 12 anni di età. Le differenze nei parametri farmacocinetici nella popolazione di pazienti di 1-4 mesi possono essere spiegate in parte dalla più alta percentuale di acqua corporea totale nei neonati e nei bambini e in parte dal maggiore volume di distribuzione dei farmaci solubili in acqua, come l'Ondansetrone.

I valori assoluti di clearance e del volume di distribuzione di Ondansetrone, in pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 anni sottoposti a chirurgia elettiva in anestesia generale, sono risultati essere ridotti rispetto ai valori con pazienti adulti. Entrambi i parametri aumentano in maniera lineare con il peso e da 12 anni di età i valori sono prossimi a quelli dei giovani adulti. Quando i valori di clearance e del volume di distribuzione sono stati normalizzati per il peso corporeo, i valori per questi parametri diventano simili tra le popolazioni di differenti età. L'uso del dosaggio basato sul peso compensa i cambiamenti legati all'età ed è efficace per normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

L'analisi farmacocinetica sulla popolazione pediatrica è stata eseguita su 74 pazienti affetti da tumore di età compresa tra i 6 a 48 mesi e 41 pazienti sottoposti a chirurgia di età da 1 a 24 mesi in seguito alla somministrazione endovenosa di Ondansetrone. In base ai parametri farmacocinetici della popolazione, per i pazienti di età compresa tra 1 mese a 48 mesi, la somministrazione della dose basata sul peso degli adulti (0,15 mg / kg per via endovenosa ogni 4 ore per 3 dosi) porterebbe ad una esposizione sistemica (AUC), paragonabile a quella osservata in pazienti pediatrici con pazienti chirurgici (dai 5 ai 24 mesi), pazienti oncologici pediatrici (dai 4 ai 18 anni), e pazienti chirurgici (dai 3 ai 12 anni), a dosi analoghe, come indicato nella tabella C. L'esposizione (AUC) è coerente con la relazione esposizione-efficacia descritta in precedenza in soggetti pediatrici affetti da cancro, che ha mostrato una riduzione dal 50% al 90% del tasso di risposta con valori di AUC che vanno da 170-250 ng.h / ml.

Tabella C. Farmacocinetica nei pazienti pediatrici da 1 mese a 18 anni di età

Studio	Popolazione di pazienti (Dosaggio e.v.)	Età	N	AUC (ng.h/ml)	CL (l/h/kg)	Vd <sub>l</sub> (l/kg)	T <sub>2/2</sub> (h)
				Media geometrica			Media
S3A403919 <sup>1</sup>	Intervento chirurgico (0.1 o 0.2 mg/kg)	1 a 4 mesi	19	360	0.401	3.5	6.7
S3A40319 <sup>1</sup>	Intervento chirurgico (0.1 o 0.2 mg/kg)	5 a 24 mesi	22	236	0.581	2.3	2.9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK <sup>2,3</sup>	Tumore / Intervento chirurgico (0.15 mg/kg q4h/0.1 o 0,2mg/kg)	1 a 48 mesi	11 5	257	0.582	3.65	4.9
S3KG02 <sup>4</sup>	Intervento chirurgico (2mg o 4mg)	3 a 12 anni	21	240	0.439	1.65	2.9
S3A-150	Tumore (0,15mg/kg q4h)	4 a 18 anni	21	247	0.599	1.9	2.8

- 1 dose singola di Ondansetrone per via endovenosa: 0,1 o 0,2 mg / kg
- 2 popolazione di pazienti PK: 64% i malati di cancro e il 36% pazienti sottoposti a chirurgia
- 3 stima mostrata dalla popolazione; AUC basata sulla dose di 0,15 mg / kg
- 4 dose singola di Ondansetrone per via endovenosa: 2 mg (da 3 a 7 anni) o di 4 mg (8 a 12 anni)

### ***Insufficienza renale***

Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina > 15 ml / min), la clearance sistemica e il volume di distribuzione sono ridotti, con un conseguente lieve, ma clinicamente non significativo aumento dell' emivita di eliminazione (5,4h). Uno studio in pazienti con grave insufficienza renale che necessitano regolarmente di emodialisi (studiati tra i trattamenti di dialisi) ha mostrato che la farmacocinetica dell'Ondansetrone è sostanzialmente invariata a seguito di somministrazione e.v..

### ***Insufficienza epatica***

La clearance sistemica in pazienti con insufficienza epatica grave è notevolmente ridotta con prolungamento dell' emivita di eliminazione (15-32 h) e una biodisponibilità, in seguito a somministrazione orale, prossima al 100% a causa del ridotto metabolismo pre-sistemico.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno.

L'Ondansetrone e i suoi metaboliti si accumulano nel latte dei ratti in un rapporto latte: plasma di 5,2: 1. Uno studio su canali ionici cardiaci umani clonati ha dimostrato che l'Ondansetrone ha il potenziale di incidere sulla ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali HERG del potassio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Cellulosa microcristallina (E460)  
Mannitolo (E421)  
Amido di mais pregelatinizzato  
Crospovidone  
Sodio laurilsofato  
Cellulosa microcristallina e gomma guar (Avicel CE15)  
Aspartame (E951)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato (E470b)  
Sistema aromatizzante alla fragola (maltodestrina di granturco, glicole propilenico [E1520], alfa-tocoferolo [E307], ingredienti aromatizzanti).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Nessuna.

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

Blister rimovibile in foglio di alluminio / alluminio, formato a freddo, supportato con carta semplice, imballato in scatole di cartone da 6 o 10 compresse.

Non tentare di spingere le compresse orodispersibili attraverso il foglio di copertura. Rimuovere il foglio di copertura del blister e prendere delicatamente le compresse orodispersibili

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**

Dr. Reddy's S.r.l., via F. Wittgens 3, 20123 Milano

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

AIC:

"4 mg compresse orodispersibili" 6 compresse in blister Al/Al - AIC: 039689017

"4 mg compresse orodispersibili" 10 compresse in blister Al/Al - AIC: 039689029

"8 mg compresse orodispersibili" 6 compresse in blister Al/Al - AIC: 039689031

"8 mg compresse orodispersibili" 10 compresse in blister Al/Al - AIC: 039689043

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

Maggio 2010

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**