

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Setofilm 4 mg film orodispersibili

Setofilm 8 mg film orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Setofilm 4 mg film orodispersibili:

Ogni film contiene 4 mg di ondansetron (come base)

Setofilm 8 mg film orodispersibili:

Ogni film contiene 8 mg di ondansetron (come base)

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Film orodispersibile.

Setofilm 4 mg film orodispersibili:

Film bianchi, rettangolari (dimensioni 3 cm<sup>2</sup>), orodispersibili.

Setofilm 8 mg film orodispersibili:

Film bianchi, rettangolari (dimensioni 6 cm<sup>2</sup>), orodispersibili.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### *Adulti:*

- Profilassi di nausea e vomito acuti causati da chemioterapia moderatamente emetogena.
- Profilassi e trattamento di nausea e vomito ritardati causati da chemioterapia da moderatamente a altamente emetogena.
- Profilassi e trattamento di nausea e vomito acuti e ritardati causati da radioterapia altamente emetogena.
- Profilassi e trattamento di nausea e vomito post-operatori (PONV, Post-Operative Nausea and Vomiting).

##### *Popolazione pediatrica:*

- Gestione di nausea e vomito causati da chemioterapia nei bambini a partire dai 6 mesi di età.
- Profilassi e trattamento di nausea e vomito post-operatori (PONV, Post-Operative Nausea and Vomiting) nei bambini a partire dai 4 anni di età.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Setofilm è indicato solo per uso orale. Si prega di fare riferimento agli specifici RCP per altre forme farmaceutiche di ondansetron.

Setofilm può essere consigliato a pazienti con un aumentato rischio di aspirazione. Può essere utile per pazienti che hanno difficoltà di deglutizione, come bambini o anziani.

### **Modo di somministrazione**

- Setofilm film orodispersibile deve essere rimosso dalla singola bustina facendo attenzione a non danneggiare il film.
- Aprire la bustina solo nel punto indicato e strappare lentamente. Non tagliare la bustina.
- Prima dell'uso controllare che il film non sia danneggiato. Usare solamente film non danneggiati.
- Prima di posizionare Setofilm film orodispersibile sulla lingua, la bocca del paziente deve essere vuota e le sue dita asciutte.
- In pochi secondi il film si dissolverà senz'acqua sulla lingua (nella saliva, che successivamente dovrà essere deglutita).

### **Posologia**

#### **4.2.1 Nausea e vomito causati da chemioterapia e radioterapia**

##### **Adulti:**

Il potenziale emetogeno del trattamento antitumorale varia secondo le dosi e le combinazioni dei regimi chemioterapici e radioterapici applicati. La scelta del regime posologico deve essere determinata dalla gravità dell'effetto emetogeno.

##### ***Chemioterapia e radioterapia emetogene***

Ondansetron può essere somministrato per via rettale, orale, endovenosa o intramuscolare.

Setofilm è una formulazione orale. La dose raccomandata è di 8 mg da assumere 1 - 2 ore prima del trattamento, seguita da 8 mg da assumere per via orale 12 ore dopo.

Per prevenire l'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento orale con Setofilm deve essere proseguito fino ad un massimo di 5 giorni dopo un ciclo di trattamento. Il dosaggio orale raccomandato è di 8 mg da assumere due volte al giorno.

##### ***Chemioterapia altamente emetogena (ad es. alte dosi di cisplatino)***

Ondansetron può essere somministrato per via rettale, orale, endovenosa o intramuscolare.

Setofilm è una formulazione orale. La dose orale raccomandata è di 24 mg da assumere in associazione a 12 mg di desametasone sodio fosfato, 1-2 ore prima del trattamento.

Per prevenire l'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento orale con Setofilm deve essere proseguito fino ad un massimo di 5 giorni dopo un ciclo di trattamento. Il dosaggio orale raccomandato è di 8 mg da assumere due volte al giorno.

##### **Popolazione pediatrica:**

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

Il dosaggio per la nausea e il vomito indotti da chemioterapia (CINV) può essere calcolato in base all'area di superficie corporea (ASC) o in base al peso - vedere tabella 1 di seguito. Il dosaggio calcolato col peso, determina dosi giornaliere totali più elevate rispetto al dosaggio calcolato con l'ASC (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Non vi sono dati tratti da studi clinici controllati sull'uso di ondansetron nella prevenzione di CINV ritardati o prolungati o sull'uso di ondansetron nella nausea e vomito indotti da radioterapia (RINV) nei bambini.

Ondansetron deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia come singola dose endovenosa. La dose endovenosa non deve eccedere gli 8 mg.

Il trattamento orale può essere iniziato 12 ore dopo e proseguito fino ad un massimo di 5 giorni. Vedere la tabella 1 riportata di seguito.

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

Tabella 1: dosaggi basati sull'ASC e sul peso per chemioterapia

<b>ASC</b>	<b>Giorno 1<sup>a,b</sup></b>	<b>Giorno 2-6<sup>b</sup></b>
<0,6m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> ev* più 2 mg** per via orale dopo 12 ore	2 mg** per via orale ogni 12 ore
≥0,6m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> ev* più 4 mg, per via orale dopo 12 ore	4 mg, per via orale ogni 12 ore
<b>Peso</b>	<b>Giorno 1<sup>a,b</sup></b>	<b>Giorno 2-6<sup>b</sup></b>
≤10 kg	Fino a 3 dosi ev* di 0,15mg/kg ogni 4 ore	2 mg**, per via orale ogni 12 ore
>10 kg	Fino a 3 dosi ev* di 0,15mg/kg ogni 4 ore	4 mg, per via orale ogni 12 ore

a La dose endovenosa non deve eccedere gli 8 mg.

b La dose giornaliera totale non deve eccedere la dose per adulti di 32 mg.

\* Setofilm è disponibile solo in formulazione orale e non è disponibile nella formulazione endovenosa.

\*\*Setofilm è disponibile solo in film di 4 mg e 8 mg. Non è possibile dividere il film per ottenere un dosaggio di 2 mg.

#### **Anziani:**

Ondansetron è ben tollerato nei pazienti di età superiore ai 65 anni e non è necessario quindi alcun aggiustamento del dosaggio, della frequenza o della via di somministrazione.

I medici che prescrivono ondansetron per prevenire nausea e vomito ritardati associati alla chemioterapia o alla radioterapia negli adulti, negli adolescenti o nei bambini devono tenere conto delle pratiche abituali e delle appropriate linee guida.

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

##### **Adulti:**

##### ***Prevenzione di nausea e vomito post-operatori (PONV)***

Per la prevenzione di nausea e vomito post-operatori, la dose orale raccomandata è di 16 mg somministrati un'ora prima dell'anestesia.

In alternativa, utilizzare 8 mg un'ora prima dell'anestesia, seguiti da 2 ulteriori dosi di 8 mg ad intervalli di 8 ore.

##### ***Trattamento di nausea e vomito post-operatori in atto (PONV)***

Per il trattamento di PONV in atto, si raccomanda una somministrazione endovenosa o intramuscolare.

##### **Popolazione pediatrica:**

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

Per la prevenzione e il trattamento di PONV, si raccomanda una somministrazione endovenosa lenta. In alternativa, per la somministrazione nei bambini di peso  $\geq 40$  Kg, Setofilm può essere somministrato per via orale alla dose di 4 mg, un'ora prima dell'anestesia, seguita da un'ulteriore dose di 4 mg dopo 12 ore.

Non sono disponibili dati sull'uso di ondansetron per il trattamento di PONV nei bambini al di sotto dei 2 anni di età.

##### **Anziani:**

L'esperienza dell'uso di ondansetron per la prevenzione e il trattamento di PONV negli anziani è limitata, tuttavia ondansetron è ben tollerato nei pazienti di età superiore ai 65 anni sottoposti a chemioterapia.

### **Popolazioni particolari – entrambe le indicazioni:**

#### ***Pazienti con compromissione renale***

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio giornaliero, della frequenza o della via di somministrazione.

#### ***Pazienti con compromissione epatica***

In soggetti con diminuzione moderata o grave della funzionalità epatica, la clearance di ondansetron risulta ridotta in misura significativa e l'emivita sierica aumentata in misura significativa. In tali pazienti non deve essere superata la dose totale giornaliera di 8 mg.

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

L'emivita di eliminazione di ondansetron non è modificata nei soggetti classificati come metabolizzatori lenti della sparteina/debrisoquina. Pertanto in tali pazienti somministrazioni ripetute determineranno livelli di esposizione al farmaco non diverse da quelle della popolazione generale. Non sono quindi richieste variazioni della dose giornaliera o della frequenza della somministrazione.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità a ondansetron o ad altri medicinali appartenenti al gruppo degli antagonisti selettivi dei recettori 5-HT<sub>3</sub>, (ad esempio granisetron o dolasetron), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- L'uso concomitante con apomorfina è controindicato, sulla base di casi di profonda ipotensione e perdita di coscienza riportati a seguito della co-somministrazione di ondansetron e apomorfina cloridrato.

### **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>.

Reazioni a livello dell'apparato respiratorio devono essere trattate con sintomatici e i medici devono prestare particolare attenzione ad esse in quanto possono essere precursori di reazione di ipersensibilità.

Ondansetron prolunga l'intervallo QT in modo dose – dipendente (vedere farmacologia clinica). Inoltre sono stati riportati, in fase post-marketing, casi di torsione di punta in pazienti in trattamento con ondansetron. In pazienti con sindrome congenita del QT lungo evitare l'uso di ondansetron. Ondansetron deve essere somministrato con cautela in pazienti che hanno o possono sviluppare prolungamento dell'intervallo QTc, inclusi i pazienti con alterazioni elettrolitiche, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie o 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 ondansetron.

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pazienti con sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita (vedere paragrafo 4.5), incluse alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali, a seguito dell'uso concomitante di ondansetron e buprenorfina/oppioidi o di altri farmaci serotoninergici (compresi gli inibitori delle monoamino ossidasi (anti MAO), gli antidepressivi triciclici, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina noradrenalina (SNRI)). Nel caso in cui sia clinicamente giustificato un trattamento concomitante con ondansetron e

buprenorfina/oppioidi o altri farmaci serotoninergici, si consiglia un'attenta osservazione del paziente, in particolare durante l'inizio del trattamento e agli incrementi di dose.

Se si sospetta la sindrome serotoninergica, è necessario considerare una riduzione della dose o una sospensione della terapia, a seconda della severità dei sintomi.

Poiché è noto che ondansetron aumenta il tempo di transito dell'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 ondansetron può mascherare un sanguinamento occulto. Di conseguenza, tali pazienti devono essere attentamente seguiti dopo la somministrazione di ondansetron.

#### Popolazione pediatrica:

I pazienti pediatrici che ricevono ondansetron con agenti chemioterapici epatotossici devono essere monitorati attentamente, per insufficienza epatica.

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

Quando si calcola la dose in mg/Kg e somministrando tre dosi ad intervalli di 4 ore, la dose giornaliera totale sarà superiore rispetto a quando vengono somministrate una singola dose di 5 mg/m<sup>2</sup> seguita da una dose orale. L'efficacia comparativa tra questi due diversi schemi di dosaggio non è stata studiata negli studi clinici. Il confronto crociato indica un'efficacia simile per entrambi gli schemi; vedere paragrafo 5.1.

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

**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.

Non c'è evidenza che ondansetron induca o inibisca il metabolismo di altri medicinali di norma somministrati contemporaneamente. Studi specifici hanno dimostrato che non ci sono interazioni quando ondansetron viene somministrato con alcool, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadolo, morfina, lidocaina, tiopentale o propofol.

Ondansetron 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 ondansetron, l'inibizione enzimatica o la ridotta attività di un enzima (es. carenza genetica di CYP2D6) sono generalmente compensate da altri enzimi e ne derivano piccole o non significative modifiche della clearance totale di ondansetron o del dosaggio richiesto.

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pazienti con sindrome serotoninergica, un'affezione potenzialmente rischiosa per la vita, inclusi alterazione dello stato mentale, instabilità autonoma, anomalie neuromuscolari e/o sintomi gastrointestinali, a seguito dell'uso concomitante di ondansetron e buprenorfina/oppioidi o di altri farmaci serotoninergici (compresi gli inibitori delle monoaminossidasi (anti MAO), gli antidepressivi triciclici, gli SSRI e gli SNRI). (Vedere paragrafo 4.4)

**Fenitoina, carbamazepina e rifampicina:** in pazienti trattati con potenti induttori del CYP3A4, la clearance orale di ondansetron risultava aumentata e le concentrazioni di ondansetron nel plasma diminuite.

**Tramadolo:** dati derivanti da piccoli studi indicano che ondansetron può ridurre l'effetto analgesico di tramadolo.

L'utilizzo di ondansetron con farmaci che prolungano l'intervallo QT può dare luogo ad ulteriore prolungamento. L'uso concomitante di ondansetron con farmaci cardiotoxici (ad es. antracicline come doxorubicina, daunorubicina o trastuzumab), antibiotici (ad es. eritromicina), agenti antifungini (ad. es.

ketoconazolo), antiaritmici (ad es. amiodarone) e beta bloccanti (ad es. atenololo o timololo) può aumentare il rischio di aritmie (Vedere paragrafo 4.4)

#### **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 ondansetron 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 ondansetron 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 su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva.

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

##### **Allattamento**

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

##### **Fertilità**

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

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

Ondansetron non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Nei test psicomotori ondansetron non altera le prestazioni né causa sedazione. Nessun effetto dannoso su tali attività è previsto dalla farmacologia di ondansetron.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli eventi avversi sono elencati di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: 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  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni sono stati generalmente determinati sulla base dei dati provenienti dagli studi clinici, considerando anche l'incidenza rilevata nel gruppo placebo. Gli eventi rari e molto rari sono stati generalmente determinati dai dati provenienti dalle segnalazioni spontanee post marketing.

Le seguenti frequenze sono stimate sulla base delle dosi standard raccomandate di ondansetron in relazione all'indicazione e alla formulazione.

##### **Disturbi del sistema immunitario**

*Raro:* reazioni di ipersensibilità immediata, talvolta gravi, incluse reazioni anafilattiche.

##### **Patologie del sistema nervoso**

*Molto comune:* cefalea.

*Non comune:* convulsioni, disturbi del movimento incluse reazioni extrapiramidali (come le reazioni distoniche, crisi oculogire e discinesia sono state osservate senza evidenza definitiva di postumi clinici persistenti).

*Raro:* vertigini durante la somministrazione endovenosa rapida.

### **Patologie dell'occhio**

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

*Molto raro:* cecità transitoria, in particolare durante la somministrazione endovenosa.

La maggior parte dei casi di cecità riportati si è risolta entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti era in trattamento con agenti chemioterapici, incluso cisplatino. Alcuni casi di cecità transitoria sono stati ricondotti ad un'origine corticale.

### **Patologie cardiache**

*Non comune:* aritmie, dolore toracico con o senza sottolivellamento del tratto ST, bradicardia.

*Raro:* prolungamento del QTc (inclusa Torsione di Punta).

*Non noto:* ischemia miocardica (vedere paragrafo 4.4).

### **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:* alterazioni asintomatiche dei test di funzionalità epatica.

Questi eventi sono stati riscontrati comunemente nei pazienti in trattamento chemioterapico con cisplatino.

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Molto raro:* eruzione cutanea tossica, inclusa necrolisi epidermica tossica.

### **Popolazione pediatrica**

Il profilo degli eventi avversi nei bambini e negli adolescenti è 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 all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Poco è noto attualmente in merito al sovradosaggio con ondansetron, tuttavia un numero limitato di pazienti ha ricevuto un sovradosaggio. Tra le manifestazioni che sono state riportate ci sono disturbi della visione, stipsi grave, ipotensione ed episodi vaso-vagali con blocco atrioventricolare transitorio e 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.

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

## **Popolazione pediatrica**

Sono stati segnalati casi pediatrici compatibili con la sindrome serotoninergica dopo involontari sovradosaggi di ondansetron per via orale (che eccedono 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 ed antinausea, antagonisti della serotonina (5-HT<sub>3</sub>), codice ATC: A04AA01

Ondansetron è un potente antagonista, altamente selettivo dei recettori 5-HT<sub>3</sub>.

Il suo preciso meccanismo d'azione, nel controllo della nausea e del vomito, non è noto.

Gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare un rilascio di serotonina (5-HT) nell'intestino tenue che a sua volta, mediante attivazione di afferenze vagali attraverso i recettori 5HT<sub>3</sub> può scatenare il riflesso del vomito. Ondansetron blocca l'attivazione di questo riflesso.

Inoltre l'attivazione delle vie afferenti vagali può determinare, a livello dell'area postrema, localizzata sul pavimento del IV ventricolo, il rilascio di 5HT e ciò può stimolare il vomito attraverso un meccanismo di tipo centrale.

Quindi l'effetto di ondansetron, nel controllo della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia citotossica e dalla radioterapia, è probabilmente dovuto alla sua azione antagonista sui recettori 5HT<sub>3</sub> dei neuroni localizzati sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico.

Il meccanismo di azione nel controllo della nausea e del vomito post-operatori non è noto ma si suppone sia simile a quello della nausea e del vomito indotti da citotossici.

Ondansetron non altera i livelli plasmatici di prolattina.

Il ruolo di ondansetron nell'emesi indotta da oppiacei non è stato ancora dimostrato.

L'effetto di ondansetron sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio crossover in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo e con farmaco attivo (moxifloxacina), condotto su 58 donne e uomini adulti sani. Le dosi di ondansetron incluse erano pari a 8 e 32 mg infusi per via endovenosa in almeno 15 minuti. Alla dose testata più elevata pari a 32 mg, la differenza media massima (limite superiore dell'IC 90%) dell'intervallo QTcF rispetto a placebo dopo la correzione della baseline era 19,6 (21,5) millisecondi. Alla più bassa dose testata pari a 8 mg, la differenza media massima (limite superiore dell'IC 90%) di QTcF rispetto al placebo dopo la correzione della baseline era di 5,8 (7,8) millisecondi. In questo studio, non ci sono state misurazioni di QTcF maggiori di 480 millisecondi e non ci sono stati prolungamenti nel QTcF maggiori di 60 millisecondi. Negli intervalli PR e QRS misurati elettrograficamente non sono stati osservati cambiamenti significativi.

### **Popolazione pediatrica:**

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

L'efficacia di ondansetron nel controllo dell'emesi e della nausea indotti dalla chemioterapia antitumorale è stata valutata in uno studio randomizzato in doppio cieco in 415 pazienti dagli 1 ai 18 anni di età. Nei giorni della chemioterapia, i pazienti ricevevano ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa + ondansetron 4 mg per via orale dopo 8-12 ore; oppure ondansetron 0,45 mg/Kg per via endovenosa + placebo per via orale dopo 8-12 ore. Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetron per via orale 2 volte al giorno per 3 giorni. La percentuale di controllo completo dell'emesi nel giorno peggiore della chemioterapia è stata del 49% (5 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa + ondansetron 4 mg per via orale) e del 41% (0,45 mg/Kg per via endovenosa + placebo per via orale). Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetron sciroppo

2 volte al giorno per 3 giorni. Non c'è stata alcuna differenza tra i due gruppi di trattamento nell'incidenza globale o nella natura degli eventi avversi.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, in 438 pazienti di età da 1 a 17 anni, ha dimostrato, un controllo completo dell'emesi, nel giorno peggiore della chemioterapia nel:

- 73% di pazienti nei casi in cui ondansetron è stato somministrato per via endovenosa ad una dose di 5 mg/m<sup>2</sup> associata a 2-4 mg di desametasone per via orale;
- 71% di pazienti nei casi in cui ondansetron è stato somministrato per via orale ad una dose di 8 mg + 2-4 mg di desametasone per via orale nei giorni della chemioterapia.

Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetron per via orale 2 volte al giorno per 2 giorni.

Non c'è stata alcuna differenza tra i due gruppi di trattamento nell'incidenza globale o nella natura degli eventi avversi.

L'efficacia di ondansetron in 75 bambini di età da 6 a 48 mesi è stata valutata in uno studio in aperto, non comparativo, a braccio singolo. Tutti i bambini hanno ricevuto 3 dosi da 0,15 mg/Kg di ondansetron per via endovenosa, somministrate 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia e poi a distanza di 4 e 8 ore dalla prima dose. Il controllo completo dell'emesi è stato ottenuto nel 56% dei pazienti.

Un altro studio in aperto, non comparativo, a braccio singolo ha valutato l'efficacia di una dose endovenosa da 0,15 mg/Kg di ondansetron, seguita da 2 dosi orali di ondansetron da 4 mg per i bambini di età < 12 anni e di 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.

#### *Prevenzione di nausea e vomito post-operatori*

L'efficacia di una dose singola di ondansetron nella prevenzione di nausea e vomito post-operatori è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su 670 bambini di età compresa fra 1 e 24 mesi (età post-concepimento ≥44 settimane, peso ≥3Kg). I soggetti inclusi dovevano sottoporsi ad un intervento chirurgico elettivo in anestesia totale, e presentavano uno stato ASA (American Society of Anesthesiologists) ≤ III. Una dose singola di 0,1 mg/Kg di ondansetron è stata somministrata nei 5 minuti successivi all'induzione dell'anestesia. La percentuale di soggetti che hanno avuto almeno un episodio emetico durante il periodo di valutazione di 24 ore (ITT) è risultata maggiore nei pazienti trattati con placebo che in quelli trattati con ondansetron (28% vs. 11%, p < 0,0001).

Sono stati condotti 4 studi in doppio cieco, controllati verso placebo su 1469 pazienti maschi e femmine (da 2 a 12 anni di età) sottoposti ad anestesia totale. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere una dose singola di ondansetron per via endovenosa (0,1 mg/kg ai pazienti pediatrici di peso fino a 40 kg, 4 mg ai pazienti pediatrici di peso superiore a 40 kg; numero di pazienti = 735) o di placebo (numero di pazienti = 734). Il farmaco sperimentale è stato somministrato, immediatamente prima o dopo l'induzione dell'anestesia, per un periodo di almeno 30 secondi. Ondansetron è risultato significativamente più efficace rispetto al placebo nel prevenire la nausea e il vomito.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Setofilm è un film orodispersibile. Una volta a contatto con la saliva, si dissolve in pochi secondi.

Dopo somministrazione orale di una dose di 8 mg di ondansetron l'assorbimento è rapido, il picco di massima concentrazione plasmatica di circa 30 ng/ml viene raggiunto dopo circa 1,5 ore. Le formulazioni in sciroppo e compresse sono bioequivalenti ed hanno una biodisponibilità orale assoluta del 60%.

La distribuzione di ondansetron dopo somministrazione orale, endovenosa e intramuscolare è simile, con un'emivita terminale di circa 3 ore ed un volume di distribuzione allo stato stazionario (steady-state) di circa 140 litri. Ondansetron non ha un elevato legame proteico (70-76%) e viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente mediante metabolismo epatico, attraverso molteplici vie enzimatiche. Meno del 5% della dose assorbita viene escreta immodificata nelle urine. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (polimorfismo della debrisoquina) non ha alcun effetto sulla farmacocinetica di ondansetron. Le proprietà farmacocinetiche di ondansetron rimangono invariate dopo somministrazione di dosi ripetute.

## **Popolazioni particolari di pazienti**

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

In pazienti pediatriche 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 ondansetron.

In pazienti pediatriche 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 ondansetron 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 pediatriche.

Un'analisi farmacocinetica di popolazione è stata condotta su 428 soggetti (pazienti affetti da cancro, pazienti chirurgici e volontari sani) di età compresa tra 1 mese e 44 anni a seguito di somministrazione endovenosa di ondansetron. Sulla base di questa analisi, l'esposizione sistemica (AUC) di ondansetron in bambini e adolescenti dopo somministrazione orale o endovenosa era comparabile a quella osservata negli adulti, con l'eccezione degli infanti di età da 1 a 4 mesi.

Il volume era correlato all'età ed era minore negli adulti rispetto agli infanti e ai bambini.

La clearance è correlata al peso ma non all'età, ad eccezione degli infanti da 1 a 4 mesi.

E' difficile stabilire se vi sia stata un'ulteriore riduzione della clearance legata all'età negli infanti da 1 a 4 mesi o se si è trattato semplicemente di una variabilità intrinseca dovuta al basso numero di soggetti studiati in questa fascia d'età. Poiché i pazienti di età inferiore ai 6 mesi riceveranno una singola dose solo nella PONV, probabilmente una riduzione della clearance non sarà clinicamente rilevante.

### ***Anziani***

Studi condotti su volontari anziani sani hanno mostrato un lieve aumento correlato all'età, ma clinicamente non significativo, sia della biodisponibilità orale (65%) sia dell'emivita (5 ore) di ondansetron. Sono emerse differenze legate al sesso nella distribuzione di ondansetron, le donne hanno mostrato un assorbimento più rapido ed esteso dopo somministrazione orale, nonché una riduzione della clearance sistemica e del volume di distribuzione (aggiustato in base al peso).

### ***Compromissione renale***

In pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina >15 ml/min), sia la clearance sistemica che il volume di distribuzione sono ridotti, determinando un leggero ma clinicamente non significativo aumento dell'emivita di eliminazione (5,4 ore). Uno studio condotto in pazienti con grave insufficienza renale, sottoposti regolarmente ad emodialisi ha dimostrato che la farmacocinetica di ondansetron (rilevata nei periodi interdialitici) rimaneva essenzialmente invariata.

### ***Compromissione epatica***

In pazienti con grave insufficienza epatica, la clearance sistemica è notevolmente ridotta con un'emivita di eliminazione prolungata (15-32 ore) ed una biodisponibilità orale quasi del 100% a causa del ridotto metabolismo pre-sistemico.

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

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

Ondansetron ed i suoi metaboliti si accumulano nel latte dei ratti, il rapporto latte/plasma è risultato 5,2:1. Uno studio effettuato su canali ionici cardiaci umani clonati ha mostrato che ondansetron è potenzialmente in grado di influenzare la ripolarizzazione cardiaca mediante il blocco dei canali del potassio HERG.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polivinilalcol  
Macrogol 1000  
Acesulfame potassio E950  
Glicerina E422  
Biossido di titanio E171  
Amido di riso  
Levomentolo  
Polisorbato 80 E433

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Tenere le bustine ben chiuse per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Il materiale primario di confezionamento è una bustina, che verrà aperta e rimossa prima dell'applicazione. Si tratta di materiale poliaccoppiato, costituito da carta (strato esterno), polietilene a bassa densità (LDPE), alluminio e Surllyn (strato interno).

Confezioni da 6, 10 e 50

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare.

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

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

Norgine Italia S.r.l.  
Via Fabio Filzi 25  
20124 Milano

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

Setofilm 4 mg film orodispersibili: 6 film – AIC n. 040321010  
Setofilm 4 mg film orodispersibili: 10 film – AIC n. 040321022  
Setofilm 4 mg film orodispersibili: 50 film – AIC n. 040321034

Setofilm 8 mg film orodispersibili: 6 film – AIC n. 040321046  
Setofilm 8 mg film orodispersibili: 10 film – AIC n. 040321059  
Setofilm 8 mg film orodispersibili: 50 film – AIC n. 040321061

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

25 maggio 2011

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

MM/AAAA