



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ONDANSETRON DOC 8 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 8 mg di ondansetron.

#### Eccipiente con effetto noto

Ogni compressa orodispersibile contiene 55.9 mg di lattosio monoidrato

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibile

Compresse orodispersibili con i bordi smussati, rotonde a faccia piatta, di colore bianco.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### *Adulti*

Controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia (RINV); profilassi e trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV).

##### *Popolazione pediatrica*

Ondansetron è indicato nel controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia (CINV) nei bambini di età maggiore o uguale a 6 mesi, e per la prevenzione ed il trattamento del PONV nei bambini di età maggiore o uguale ad 1 mese.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

- **Nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) e radioterapia (RINV)**

##### *Adulti*

Il potenziale emetogeno del trattamento del cancro varia secondo le dosi e le combinazioni dei regimi di chemioterapia e radioterapia usati. La scelta della via di somministrazione e del regime posologico deve essere determinata dalla gravità dell'emesi.

##### Chemioterapia emetogena e radioterapia

Nei pazienti trattati con chemioterapia emetogena o radioterapia, ondansetron può essere somministrato per via orale o per iniezione endovenosa.

Per molti pazienti trattati con chemioterapia emetogena o radioterapia, ondansetron 8 mg dovrebbe essere somministrato per iniezione endovenosa lenta o come infusione endovenosa di breve durata oltre 15 minuti immediatamente prima del trattamento, seguiti da 8 mg per via orale ogni 12 ore.

La dose orale raccomandata è 8 mg assunti 1-2 ore prima del trattamento, seguiti da 8 mg ogni 12 ore.

Per proteggere contro l'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento per via orale con ondansetron dovrebbe continuare fino a 5 giorni dopo un ciclo di trattamento.

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

##### Chemioterapia altamente emetogena, ad es. cisplatino ad alte dosi

Per i pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena ad es. cisplatino ad alte dosi, ondansetron può essere dato per somministrazione endovenosa.

La dose orale raccomandata è 24 mg assunta in combinazione con 12 mg di desametasone sodio fosfato orale, 1-2 ore prima del trattamento.

Per proteggere contro l'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento per via orale con ondansetron dovrebbe continuare fino a 5 giorni dopo un ciclo di trattamento

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

### **Popolazione pediatrica**

#### **Nausea e vomito indotti dalla Chemioterapia (CINV) in bambini di età ≥ 6 mesi e adolescenti**

La dose per il CINV può essere calcolata in base alla superficie corporea (BSA) o in base al peso - vedere sotto. Negli studi clinici pediatrici, ondansetron è stato somministrato attraverso iniezione endovenosa diluita dai 25 ai 50 ml di soluzione salina o altre infusioni di fluido compatibili (vedi istruzioni per l'uso e la manipolazione) e somministrata per via endovenosa in non meno di 15 minuti.

Il calcolo in base al peso comporta dosi maggiori rispetto al calcolo in base alla superficie corporea (vedere paragrafo 4.4).

L'iniezione di ondansetron deve essere diluita in destrosio 5% o in sodio cloruro allo 0,9% o in altre soluzioni per infusione compatibili (vedi istruzioni per l'uso e la manipolazione) e somministrata per via endovenosa in non meno di 15 minuti.

Non ci sono dati da studi clinici controllati sull'uso di ondansetron nella prevenzione del CINV ritardato o prolungato. Non ci sono dati da studi clinici controllati sull'utilizzo di ondansetron nella nausea e vomito indotti da radioterapia nei bambini.

### **Dosaggio in funzione della BSA**

Ondansetron deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia sotto forma di una singola dose endovenosa di 5 mg/m<sup>2</sup>. La dose endovenosa singola non deve eccedere gli 8 mg.

La somministrazione per via orale può iniziare 12 ore dopo e può essere protratta fino a 5 giorni (tabella 1).

La dose totale nelle 24 ore non deve superare la dose per adulti di 32 mg.

Tabella 1: dosaggio per chemioterapia in base alla BSA - Bambini di età ≥ 6 mesi e 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> EV 2 mg sciroppo dopo 12 ore	2 mg sciroppo ogni 12 ore
≥ 0.6 m <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
> 1.2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> IV o 8 mg EV più 8 mg sciroppo o compressa dopo 12 ore	8 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore

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

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

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

Il dosaggio in base al peso corporeo risulta in una maggiore dose totale giornaliera in confronto al dosaggio per BSA (vedere sezione 4.4).

Ondansetron deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia come singola dose endovenosa di 0,15 mg/kg. La dose endovenosa non deve superare gli 8 mg. Ad intervalli di 4 ore possono essere somministrate due ulteriori dosi per via endovenosa. La dose totale nelle 24 ore non deve superare la dose per adulti di 32 mg.

Il dosaggio per via orale può iniziare 12 ore dopo e può continuare fino a 5 giorni (Tabella 2).

Tabella 2: Dosaggio per chemioterapia in base al peso corporeo - Bambini di età ≥ 6 mesi e adolescenti

Peso corporeo	Giorno 1 <sup>a,b</sup>	Giorni 2-6 <sup>b</sup>
≤ 10 kg	Fino a 3 dosi da 0.15 mg/kg ogni 4 ore	2 mg sciroppo ogni 12 ore
> 10 kg	Fino a 3 dosi da 0.15 mg/kg ogni 4 ore	4 mg sciroppo o compresse ogni 12 ore

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

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

### **Anziani**

#### **CINV e RINV**

Ondansetron viene ben tollerato dai pazienti sopra i 65 anni e non sono richieste modifiche del dosaggio, modifiche nella frequenza del dosaggio e cambi della via di somministrazione.

Vedere paragrafo "Popolazione speciale".

- **Nausea e vomito Post-operatori (PONV)**

### **Prevenzione del PONV**

#### **Adulti**

Per la profilassi della nausea e del vomito post-operatori (PONV), ondansetron può essere somministrato oralmente oppure per iniezione endovenosa.

Ondansetron può essere somministrato come singola dose di 8 mg per iniezione endovenosa lenta all'induzione dell'anestesia.

Per la profilassi della PONV la dose orale consigliata è di una dose singola di 16 mg, un'ora prima dell'anestesia.

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

### **Trattamento del PONV stabilizzato**

Per il trattamento del PONV stabilizzato è raccomandata la somministrazione per iniezione.

#### **Popolazione pediatrica**

##### **Nausea post-operatoria e del vomito in bambini di età $\geq 1$ mese e adolescenti**

Non sono stati condotti studi sull'uso di ondansetron somministrato per via orale nella prevenzione o nel trattamento della nausea post-operatoria e del vomito (PONV); a tale scopo è raccomandata la formulazione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi).

Non ci sono dati da studi clinici controllati sull'uso di ondansetron nel trattamento della nausea post-operatoria e del vomito (PONV) in bambini sotto i 2 anni.

#### **Anziani**

C'è un'esperienza limitata nell'uso dell'ondansetron nella prevenzione e nel trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV) negli anziani, tuttavia l'ondansetron è ben tollerato nei pazienti di età superiore ai 65 anni sottoposti a chemioterapia.

Vedere paragrafo "Popolazione speciale".

#### **Popolazione speciale**

##### **Compromissione renale:**

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

##### **Compromissione epatica:**

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

##### **Metabolizzatori lenti di Sparteina/Debrisoquina**

L'emivita di eliminazione di ondansetron non è modificata nei soggetti portatori di insufficienti capacità metaboliche ossidative della Sparteina/Debrisoquina. Pertanto, in tali pazienti dosi ripetute determineranno livelli di esposizione al farmaco che non differiscono da quelli della popolazione in generale. Non sono quindi richieste variazioni del dosaggio o della frequenza della somministrazione.

### **Modo di somministrazione**

Somministrazione orale

Le compresse orodispersibili dovrebbero essere posizionate sulla lingua, dove si disperderà rapidamente nella saliva e quindi verrà facilmente ingerito.

#### **4.3 Controindicazioni**

Trattamento concomitante con apomorfina (vedere paragrafo 4.5).

Ipersensibilità al principio attivo ad altri antagonisti selettivi dei recettori 5-HT<sub>3</sub> (ad es. granisetron, dolasetron), o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### **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 5HT<sub>3</sub>.

Gli eventi respiratori devono essere trattati in modo sintomatico ed i medici li devono tenere in particolare considerazione in quanto sintomi premonitori di reazioni di ipersensibilità.

Ondansetron prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente. 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.

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

Sono stati segnalati casi post-marketing di pazienti con la sindrome serotoninergica (tra cui alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) seguita dall'uso concomitante di ondansetron in associazione con altri farmaci serotoninergici (compresi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina noradrenalina (SNRI)).

Si raccomanda di tenere sotto adeguata osservazione i pazienti per eventuali sintomi riconducibili alla sindrome serotoninergica.

Poiché è noto che ondansetron aumenta il tempo di transito dell'intestino crasso, i pazienti con sintomi di ostruzione intestinale subacuta cui sia stato somministrato ondansetron, devono essere controllati.

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 (CINV)

Quando si calcola la dose su una base mg/kg e somministrando tre dosi a intervalli di 4 ore, la dose totale giornaliera sarà maggiore di quando si somministra una dose singola di 5 mg/m<sup>2</sup>. L'efficacia comparativa di questi due differenti schemi posologici non è stata investigata in studi clinici. Un confronto crociato indica un'efficacia simile per entrambi gli schemi.

#### Informazioni sugli eccipienti

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa orodispersibile, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

#### *Apomorfina*

Sulla base dei report che documentano le relazioni 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 farmaci 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 la clearance totale di ondansetron o il dosaggio richiesto devono subire lievi o insignificanti modifiche.

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

Sono stati segnalati casi post-marketing di pazienti con la sindrome serotoninergica (tra cui alterazioni dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) seguita dall'uso concomitante di ondansetron in associazione con altri farmaci serotoninergici (compresi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina noradrenalina (SNRI) (vedere sezione 4.4).

Fenitoina, carbamazepina e rifampicina: In pazienti trattati con potenti induttori del CYP3A4 (es. fenitoina, carbamazepina e rifampicina) 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 del tramadolo.

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

#### Fertilità

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 od indiretti di tossicità riproduttiva. Ondansetron non deve essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza.

## Allattamento

Studi condotti sugli animali che allattano mostrano che ondansetron passa nel latte. Si raccomanda pertanto che le madri in trattamento con ondansetron non allattino con latte materno.

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

Lista delle reazioni avverse

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $1/100$  e  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$  e  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ; inclusi casi isolati), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni molto comuni, comuni e non comuni sono state generalmente determinati dai dati degli studi clinici. L'incidenza nel placebo è stata presa in considerazione. Reazioni rare e molto rare sono state generalmente determinate da dati spontanei post-marketing.

Le seguenti frequenze sono stimate sulla base delle dosi standard raccomandate di ondansetron. Il profilo delle reazioni avverse nei bambini e negli adolescenti è comparabile a quello osservato negli adulti.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: reazioni da ipersensibilità immediata, talvolta gravi, incluse le reazioni anafilattiche. Le reazioni anafilattiche possono essere fatali.

Reazioni di ipersensibilità sono state osservate anche in pazienti sensibili ad altri antagonisti selettivi della 5-HT<sub>3</sub>.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea

Non comune: convulsioni, disturbi del movimento (incluse reazioni extrapiramidali come le reazioni distoniche, crisi oculogire e discinesia).

Raro: capogiri durante la somministrazione endovenosa

Patologie dell'occhio

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

Molto raro: cecità transitoria soprattutto durante la somministrazione endovenosa.

Patologie cardiache

Non comune: dolore toracico (con o senza sotto livellamento del tratto ST), aritmie, bradicardia

Raro: prolungamento dell'intervallo QTc (incluso 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: alterazioni asintomatiche dei test di funzionalità epatica<sup>3</sup>

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione  
Comune: reazioni locali al sito di iniezione endovenosa.

<sup>1</sup> Osservato senza evidenza definitiva di sequenze cliniche persistenti.

<sup>2</sup> La maggior parte dei casi di cecità segnalati si è risolta entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto agenti chemioterapici, tra cui cisplatino. Alcuni casi di cecità transitoria sono stati riportati come di origine corticale.

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

Popolazione pediatrica

I profili degli eventi avversi nei bambini e negli adolescenti sono stati paragonabili a quelli osservati 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**

Segni e sintomi

L'esperienza di sovradosaggio con ondansetron è limitata. Nella maggior parte dei casi i sintomi erano simili a quelli già riportati nei pazienti ai quali erano state somministrate le dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.8).

Tra le manifestazioni che sono state riportate ci sono disturbi della visione, stipsi grave, ipotensione e un episodio vaso vagale con blocco atrioventricolare transitorio di secondo grado. Ondansetron prolunga l'intervallo QT con modalità dose-dipendente. Nei casi di sovradosaggio è raccomandabile il monitoraggio 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 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 (5HT<sub>3</sub>).  
codice ATC: A04A A01

#### Effetti farmacodinamici

Ondansetron è un antagonista altamente selettivo dei recettori 5HT<sub>3</sub> dotato di elevata potenza. Il suo meccanismo d'azione, nel controllo della nausea e del vomito, non è ancora ben conosciuto; è noto però che gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare un rilascio di serotonina dall'intestino tenue che a sua volta, mediante afferenze vagali tramite recettori 5HT<sub>3</sub>, può scatenare il riflesso del vomito; l'ondansetron è in grado di inibire questo riflesso. Inoltre, l'attivazione delle vie afferenti vagali può determinare, a livello dell'area postrema, situata sul pavimento del IV ventricolo, il rilascio di serotonina e ciò può stimolare il vomito attraverso un meccanismo di tipo centrale. L'efficacia dell'ondansetron, nel controllare la nausea ed il vomito indotti dalla chemioterapia citotossica e dalla radioterapia, è probabilmente dovuta 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 al meccanismo di controllo della nausea e del vomito indotti da citotossici.

In uno studio farmaco-psicologico su volontari ondansetron non ha mostrato un effetto sedativo.

Ondansetron non altera le concentrazioni plasmatiche di prolattina.

Il ruolo dell'ondansetron nell'emesi indotta da oppiacei non è ancora stato stabilito.

#### Popolazione pediatrica

Nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV)

L'efficacia di ondansetron nel controllo del vomito e della nausea indotti da chemioterapia è stata attestata in uno studio randomizzato in doppio cieco su 415 pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni (S3AB3006). Durante i giorni di chemioterapia, i pazienti hanno ricevuto ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa + ondansetron 8 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. Post-chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 8 mg di ondansetron 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> per via endovenosa+ 4 mg di ondansetron per via orale) e 41% (0,45 mg/kg per via endovenosa+ placebo per via orale). Post-chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetron sciroppo due volte al giorno per 3 giorni.

Uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo (S3AB4003) condotto su 438 pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni ha dimostrato il completo controllo del vomito nel giorno peggiore della chemioterapia su:

- 73% dei pazienti quando ondansetron è stato somministrato per via endovenosa alla dose di 5 mg/ m<sup>2</sup> con 2-4 mg di desametasone per via orale.
- 71% dei pazienti quando ondansetron è stato somministrato come sciroppo alla dose di 8 mg + 2-4 mg di desametasone per via orale nei giorni di chemioterapia.

Post-chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 8 mg di ondansetron sciroppo due volte al giorno per due giorni.

L'efficacia di ondansetron su 75 bambini di età compresa tra 6 e 48 mesi è stata oggetto di indagine in uno studio in aperto, non comparativo, ad un braccio solo (S3A40320). Tutti i bambini hanno ricevuto tre dosi da 0.15 mg/kg di ondansetron per via endovenosa, somministrato 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia e poi alla quarta ed all'ottava ora dopo la prima dose. Il controllo completo del vomito è stato ottenuto nel 56% dei pazienti.

Un altro studio in aperto, non comparativo, ad un solo braccio (S3A239) ha indagato l'efficacia di una dose per via endovenosa di 0.15 mg/kg di ondansetron seguita da due dosi orali di ondansetron da 4 mg per bambini di età <12 anni e 8 mg per bambini di età ≥ 12 anni (numero totale di bambini n=28). Il controllo completo dell'emesi è stato raggiunto nel 42% dei pazienti.

#### PONV

L'efficacia di una singola dose di ondansetron nella prevenzione della nausea e del vomito postoperatorio è stata indagata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 670 bambini di età compresa fra 1 e 24 mesi (età post- concepimento ≥ 44 settimane, peso ≥ 3 kg).

I soggetti reclutati sono stati messi in lista per essere sottoposti ad un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale e hanno ottenuto uno stato ASA ≤ III. Una singola dose di ondansetron 0,1 mg/kg è stata somministrata entro cinque minuti dopo induzione dell'anestesia. La proporzione dei soggetti che hanno avuto almeno un episodio di vomito durante il periodo di valutazione di 24 ore (ITT) è stato maggiore per i pazienti nel gruppo placebo rispetto a quelli in trattamento con ondansetron (28% vs 11%, p <0,0001).

Sono stati condotti 4 studi, in doppio cieco, controllati verso placebo in 1.469 pazienti maschi e femmine (di età compresa fra 2 e 12 anni) sottoposti ad anestesia generale. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere o dosi singole per via endovenosa di ondansetron (0,1 mg/kg per pazienti pediatriche di peso pari o inferiore a 40 kg, 4 mg per pazienti pediatriche di peso superiore a 40 kg; numero di pazienti = 735) o placebo (numero di pazienti =734). Il farmaco in studio è stato somministrato per almeno 30 secondi, immediatamente prima dell'induzione dell'anestesia o subito a seguire. Ondansetron è stato significativamente più efficace del placebo nel prevenire nausea e vomito. I risultati di questi studi sono riassunti nella *Tabella 3*.

Tabella 3 Prevenzione e trattamento del PONV nei pazienti pediatriche - Risposta al trattamento nelle 24 ore

Studio	Endpoint	Ondansetron %	Placebo %	Valore P
S3A380	CR	68	39	≤ 0.001
S3GT09	CR	61	35	≤ 0.001
S3A381	CR	53	17	≤ 0.001
S3GT11	No nausea	64	51	0.004
S3GT11	No emesi	50	47	0.004

CR = Nessun episodio di emesi, di salvataggio o ritiro dallo studio

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

A seguito di somministrazione orale ondansetron viene assorbito passivamente e completamente dal tratto gastrointestinale e subisce un metabolismo di primo passaggio (la biodisponibilità è di circa il 60%). Le concentrazioni plasmatiche al picco di circa 30 ng/ml vengono raggiunte dopo circa 1,5 ore dalla somministrazione di una dose di 8 mg. Per dosi superiori a 8 mg l'aumento dell'esposizione sistemica all'ondansetron è più che proporzionale; ciò può dipendere da un certo grado di riduzione del metabolismo di primo passaggio alle dosi orali più elevate.

La biodisponibilità, dopo la somministrazione orale, è leggermente aumentata dalla presenza di cibo ma non è modificata dagli antiacidi. Studi su volontari anziani sani hanno mostrato lievi, ma clinicamente insignificanti, aumenti legati all'età, sia nella biodisponibilità orale (65%) che nell'emivita (5 ore) di ondansetron.

### Distribuzione

Sono state evidenziate differenze di genere nella disposizione dell'ondansetron, con le femmine che hanno avuto una maggiore velocità e grado di assorbimento dopo una dose orale e una riduzione della clearance sistemica e del volume di distribuzione (aggiustati per il peso).

La disposizione dell'ondansetron dopo somministrazione orale, intramuscolare (IM) ed endovenosa (IV) è simile con un'emivita terminale di circa 3 ore e un volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 140 litri. Un'esposizione sistemica equivalente è ottenuta dopo somministrazione IM e IV di ondansetron.

Un'infusione endovenosa di 4 mg di ondansetron somministrata nell'arco di 5 minuti determina concentrazioni plasmatiche di picco di circa 65 ng/ml. Dopo somministrazione intramuscolare di ondansetron, le concentrazioni plasmatiche di picco di circa 25 ng/ml vengono raggiunte entro 10 minuti dall'iniezione.

L'ondansetron non è altamente legato alle proteine (70-76%). Non è stata stabilita una correlazione diretta tra la concentrazione plasmatica e l'effetto antiemetico.

### Eliminazione

L'ondansetron viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente dal metabolismo epatico attraverso molteplici vie enzimatiche. Meno del 5% della dose assorbita viene escreto immodificato nelle urine. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (il polimorfismo della debrisoquina) non ha alcun effetto sulla farmacocinetica dell'ondansetron. Le proprietà farmacocinetiche dell'ondansetron sono invariate a dosi ripetute.

### Popolazioni speciali di pazienti

#### *Bambini e adolescenti (di età compresa fra 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 al peso corporeo era più lenta di circa il 30% rispetto a quella dei pazienti di età compresa tra 5 e 24 mesi (n=22) ma comparabile a quella dei pazienti di età compresa tra i 3 e i 12 anni. L'emivita nella popolazione dei pazienti di età compresa tra 1 e 4 mesi è stata riportata con un valore medio di 6,7 ore in confronto alle 2,9 ore dei pazienti nell'intervallo di età compresa tra i 5 e i 24 mesi e tra i 3 e i 12 anni.

Le differenze nei parametri farmacocinetici nella popolazione dei pazienti di età compresa fra 1 e 4 mesi possono essere spiegate in parte dalla maggiore percentuale di acqua corporea totale nei neonati e nei lattanti e dal più elevato volume di distribuzione per farmaci solubili in acqua come l'ondansetron.

In pazienti pediatrici di età compresa fra 3 e 12 anni, sottoposti ad intervento chirurgico in anestesia generale, i valori assoluti sia della clearance che del volume di distribuzione di ondansetron erano ridotti rispetto ai valori nei pazienti adulti. Entrambi i parametri sono aumentati in modo lineare con il peso e da 12 anni di età in poi i valori si avvicinavano a quelli dei giovani adulti. Quando i valori di clearance e del volume di distribuzione sono stati normalizzati in base al peso corporeo, i valori di questi parametri risultavano simili tra le popolazioni in base ai diversi raggruppamenti di età. L'impiego di una tecnica di dosaggio che tenga conto del peso compensa le modifiche legate all'età ed è efficace nel normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

In uno studio condotto su 21 pazienti pediatrici di età compresa tra 3 e 12 anni sottoposti a chirurgia elettiva con anestesia generale, i valori assoluti sia per la clearance che per il volume di distribuzione di ondansetron dopo una singola dose endovenosa di 2 mg (3-7 anni) o 4 mg (8-12 anni) sono stati ridotti. L'entità della variazione era correlata all'età, con una clearance che scendeva da circa 300 ml/min a 12 anni di età a 100 ml/min a 3 anni. Il volume di distribuzione è sceso da circa 75 litri a 12 anni a 17 litri a 3 anni. L'uso di un dosaggio basato sul peso (da 0,1 mg/kg fino a un massimo di 4 mg) compensa questi cambiamenti ed è efficace nel normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

L'analisi farmacocinetica della popolazione è stata effettuata su 428 soggetti (pazienti affetti da cancro, pazienti chirurgici e volontari sani) di età compresa tra 1 mese e 44 anni, dopo somministrazione endovenosa di ondansetron. In base a questa analisi, l'esposizione sistemica (AUC) di ondansetron a seguito di una dose orale o per via endovenosa nei bambini e adolescenti era comparabile agli adulti, con l'eccezione di bambini di età da 1 a 4 mesi. Il volume era correlato all'età ed era inferiore negli adulti rispetto a neonati e bambini. La clearance era correlata al peso ma non all'età con l'eccezione dei neonati da 1 a 4 mesi di età. È difficile concludere che ci sia stata una ulteriore riduzione nella clearance correlata all'età nei neonati da 1 a 4 mesi o semplicemente inerente alla variabilità imputabile al ridotto numero di soggetti studiati in questo gruppo di età. Dal momento che i pazienti di età inferiore a 6 mesi riceveranno unicamente una singola dose nel PONV una clearance ridotta non è verosimilmente rilevante dal punto di vista clinico.

### Compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale moderata (clearance della creatinina da 15 a 60 ml/min) sia la clearance sistemica che il volume di distribuzione sono ridotti in seguito a somministrazione endovenosa di ondansetron, determinando un leggero, ma clinicamente non significativo, aumento dell'emivita di eliminazione (5,4 ore). Uno studio in pazienti con grave compromissione renale, sottoposti regolarmente ad emodialisi (studiato tra una dialisi e l'altra), ha mostrato che la farmacocinetica di ondansetron, risulta sostanzialmente invariata in seguito a somministrazione e.v.

### Anziani

Studi di fase I iniziale in volontari sani anziani hanno dimostrato un lieve incremento nella biodisponibilità orale (65%) ed un prolungamento dell'emivita di eliminazione (5 ore), correlati all'età.

## Compromissione epatica

In seguito a somministrazione orale, endovenosa o intramuscolare, in pazienti con grave compromissione epatica, la clearance sistemica di ondansetron è marcatamente ridotta, l'emivita di eliminazione è prolungata (15-32 ore) e la biodisponibilità orale si avvicina 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 tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Ondansetron e i suoi metaboliti si accumulano nel latte di ratto con un rapporto latte:plasma di 5,2:1.

Uno studio sui canali ionici cardiaci umani clonati ha dimostrato che l'ondansetron ha il potenziale per influenzare la ripolarizzazione cardiaca bloccando i canali del potassio hERG.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione  
Crospovidone  
Silicato di Calcio  
Aspartame  
Aroma di menta piperita  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Poliammide (25 µm) - alluminio (45 µm) - blister in PVC  
8 mg: confezioni contenenti blister da 6 compresse orodispersibili

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

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

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

DOC Generici S.r.l.  
Via Turati 40 –  
20121 Milano - Italia.

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

AIC 050805023 - 8 mg compresse orodispersibili - 6 compresse in blister PA/AL/PVC-PET/AL/PVC

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

Data della prima autorizzazione: Febbraio 2024

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

Febbraio 2024