

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondansetron Pfizer 4 mg compresse orodispersibili
Ondansetron Pfizer 8 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

4 mg:

Ogni compressa orodispersibile contiene 4 mg di ondansetron

Eccipienti: ogni compressa orodispersibile contiene 10 mg di lattosio e 3 mg di aspartame. Contiene anche alcool benzilico, etanolo, potassio, propilenglicol, sodio e solfiti.

8 mg:

Ogni compressa orodispersibile contiene 8 mg di ondansetron

Eccipienti: ogni compressa orodispersibile contiene 20 mg di lattosio e 6 mg di aspartame. Contiene anche alcool benzilico, etanolo, potassio, propilenglicol, sodio e solfiti.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

4 mg:

Compresse bianche o biancastre rotonde con un "5" impresso su un lato e "E" con un bordo circolare inciso sull'altro lato.

8 mg:

Compresse bianche o biancastre rotonde con un "7" impresso su un lato e "E" con un bordo circolare inciso sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Ondansetron Pfizer è indicato per il trattamento di nausea e vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia, e per la prevenzione e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori (NVPO).

Popolazione pediatrica

Ondansetron Pfizer è indicato per il trattamento della nausea e vomito indotti da chemioterapia (NVIC) nei bambini di età non inferiore ai 6 mesi, e per la prevenzione e il trattamento della nausea e vomito post operatori (NVPO) nei bambini di età non inferiore a 1 mese.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse orodispersibili devono essere poste sulla punta della lingua dove si disperderanno rapidamente, deglutendo poi con acqua.

Nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia

Adulti

Il potenziale emetogeno dei trattamenti antitumorali varia a seconda delle dosi e delle combinazioni dei regimi chemioterapici e radioterapici usati. Via di somministrazione e dose dell'ondansetron devono essere flessibili nel range 8-32 mg/die e scelti come indicato sotto.

Chemioterapia e radioterapia emetogene

Ondansetron può essere somministrato per via rettale, orale (compresse orodispersibili, compresse o sciroppo) endovenosa o intramuscolare.

Nella maggior parte dei pazienti trattati con chemioterapia o radioterapia emetogene, l'ondansetron 8 mg deve essere somministrato per lenta iniezione endovenosa o intramuscolare immediatamente prima del trattamento, e seguita da 8 mg per via orale ogni 12 ore.

Per via orale: 8 mg, 1-2 ore prima della terapia, seguiti da 8 mg ogni 12 ore.

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

Chemioterapia altamente emetogena

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

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

Popolazione pediatrica

Nausea e vomito indotti da chemioterapia nei bambini di età non inferiore a 6 mesi e negli adolescenti

Il dosaggio per la nausea e il vomito indotti da chemioterapia può essere determinato sulla base della superficie o del peso corporeo (vedere sotto). Le dosi basate sul peso portano a una dose giornaliera maggiore rispetto a quella calcolata sulla base della superficie corporea (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Non vi sono dati da studi clinici controllati sull'uso di ondansetron nella prevenzione di nausea e vomito ritardati o prolungati indotti da chemioterapia. Non vi sono dati da studi clinici controllati sull'uso di ondansetron in pazienti pediatrici con nausea e vomito indotti da radioterapia

Dosaggio basato sull'area di superficie corporea (BSA):

Ondansetron Pfizer deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia come dose singola endovenosa di 5 mg/m². La dose endovenosa non deve eccedere gli 8 mg.

La somministrazione per via orale può iniziare dodici ore dopo e continuare fino a 5 giorni dopo. Vedere tabella 1 sotto.

La dose giornaliera totale non deve superare i 32 mg.

Tabella 1: Dosaggio basato su BSA in chemioterapia - Bambini di età non inferiore a 6 mesi e adolescenti

BSA	Giorno 1 ^{a,b}	Giorni 2-6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² e.v. 2 mg sciroppo o compressa dopo 12 ore	2 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore
> 0,6 m ²	5 mg/m ² e.v. 4 mg sciroppo o compressa dopo 12 ore	4 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore

a: La dose endovenosa non deve superare gli 8 mg.

b: La dose giornaliera totale non deve superare la dose da adulti di 32 mg.

Dosaggio basato sul peso corporeo:

Le dosi basate sul peso portano a una dose giornaliera maggiore rispetto a quella calcolata sulla base della superficie corporea (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Ondansetron Pfizer deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia come dose singola endovenosa di 0,15 mg/kg. La dose e.v. non deve eccedere gli 8 mg.

Due ulteriori dosi e.v. possono essere somministrate a intervalli di 4 ore. La dose totale giornaliera non deve superare la dose da adulti di 32 mg.

Il dosaggio per via orale può iniziare 12 ore più tardi e può essere continuato massimo fino a un massimo di 5 giorni. Vedere tabella 2 sotto.

Tabella 2: Dosaggio basato sul peso in chemioterapia - Bambini di età non inferiore a 6 mesi e adolescenti

PESO	Giorno 1 ^{a,b}	Giorni 2-6 ^b
≤ 10kg	Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg a intervalli di 4 ore	2 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore
> 10kg	Fino a 3 dosi da 0,15 mg/kg a intervalli di 4 ore.	4 mg sciroppo o compresse ogni 12 ore

a: La dose endovenosa non deve superare gli 8 mg.

b: La dose giornaliera totale non deve superare la dose da adulti di 32 mg.

Anziani

Ondansetron è ben tollerato dai pazienti oltre i 65 anni. Non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio, frequenza o via di somministrazione.

Vedere anche “Popolazioni particolari”.

Nausea e vomito postoperatori (NVPO)

Adulti

Per la prevenzione di NVPO, l'ondansetron può essere somministrato per via orale o per iniezione endovenosa.

Somministrazione orale:
16 mg 1 ora prima dell'anestesia.

In alternativa, 8 mg 1 ora prima dell'anestesia, seguiti da altre due somministrazioni di 8 mg a intervalli di 8 ore.

Trattamento di NVPO

Per il trattamento di NVPO si consiglia la somministrazione endovenosa.

Popolazione pediatrica

Nausea e vomito post operatori nei bambini di un mese e oltre, e negli adolescenti.

Formulazioni orali

Non sono stati condotti studi su ondansetron somministrato per via orale nella prevenzione e nel trattamento di nausea e vomito post-operatori. Per tale uso si raccomanda l'iniezione endovenosa lenta.

Formulazione iniettabile

Per la prevenzione di NVPO nei pazienti pediatrici che subiscono un intervento in anestesia generale, si può somministrare una dose singola di ondansetron per iniezione e.v. lenta (non meno di 30 secondi) da 0,1 mg/kg fino a un massimo di 4 mg prima o dopo l'induzione dell'anestesia.

Per il trattamento di NVPO nei pazienti pediatrici dopo un intervento chirurgico in anestesia generale, si può somministrare una dose singola di ondansetron per iniezione e.v. lenta (non meno di 30 secondi) da 0,1 mg/kg fino a un massimo di 4 mg.

Non vi sono dati sull'uso di ondansetron nel trattamento di NVPO in bambini sotto i due anni di età.

Anziani

L'esperienza riguardo alla prevenzione e al trattamento di NVPO negli anziani è limitata; tuttavia, l'ondansetron è ben tollerato nei pazienti di età >65 anni sottoposti a chemioterapia.

Vedere anche "Popolazioni particolari".

Popolazioni particolari

Pazienti con problemi renali

Non sono necessarie modificazioni della posologia, della frequenza o della via di somministrazione.

Pazienti con problemi epatici

La clearance dell'ondansetron è significativamente ridotta, e l'emivita sierica significativamente prolungata, nei soggetti con insufficienza epatica moderata o grave. In tali pazienti non si deve superare la dose giornaliera totale di 8 mg.

Pazienti metabolizzatori lenti di sparteina/debrisoquina

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'ondansetron o a uno qualsiasi dei suoi eccipienti.
- Ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi dei recettori 5-HT₃ (ad es. granisetron, dolasetron)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità sono state descritte in pazienti che avevano mostrato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi dei recettori 5-HT₃.

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

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

Data la scarsa esperienza esistente finora riguardo all'uso dell'ondansetron nei cardiopatici, occorre usare cautela se il farmaco viene somministrato insieme agli anestetici nei pazienti con aritmie o disturbi di conduzione o in quelli che sono trattati con agenti antiaritmici o beta-bloccanti.

Molto di rado e soprattutto con ondansetron e.v., sono stati riportati cambiamenti temporanei nel tracciato ECG incluso il prolungamento dell'intervallo QT. Si raccomanda cautela se i pazienti hanno ricevuto agenti cardiotossici e nei pazienti con storia di sindrome da QT prolungato.

Gli eventi respiratori devono essere trattati sintomaticamente e i medici ospedalieri devono prestarvi particolare attenzione in quanto precursori di reazioni di ipersensibilizzazione.

Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici che ricevono ondansetron insieme ad agenti chemioterapici epatotossici devono essere monitorati attentamente riguardo alla funzionalità epatica.

Nausea e vomito indotti da chemioterapia: quando si calcola la dose su base mg/kg e si somministrano 3 dosi a intervalli di 4 ore, la dose giornaliera totale sarà maggiore che se si fosse somministrata una dose singola da 5 mg/m² seguita da una dose orale. L'efficacia comparativa di questi due differenti regimi di dosaggio non è stata valutata in studi clinici. Il confronto in studi crociati indica un'efficacia simile per entrambi i regimi (vedere paragrafo 5.1).

Questo medicinale contiene 10/20 mg di lattosio monoidrato per compressa. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza a galattosio, deficienza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene una fonte di fenilalanina. Può nuocere alle persone affette da fenilchetonuria.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non vi sono prove che l'ondansetron induca o inibisca il metabolismo di altri medicinali comunemente somministrati insieme a esso. Studi specifici hanno dimostrato che l'ondansetron non interagisce con alcol, temazepam, furosemide, alfentanil, propofol e tiopental.

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

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

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

L'uso di ondansetron con i medicinali che prolungano QT può determinare un ulteriore prolungamento di QT. L'uso concomitante di ondansetron con medicinali cardiotossici (es.: antracicline) può aumentare il rischio di aritmia (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza d'uso di ondansetron nelle donne in gravidanza non è stata accertata. Gli studi condotti nell'animale non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per quanto concerne la gravidanza, lo sviluppo embrionale/fetale, il parto o lo sviluppo postnatale.

In ogni caso, poiché gli studi su animali non sono sempre predittivi della risposta sull'uomo, non si raccomanda l'uso di ondansetron in gravidanza.

Allattamento

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

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

L'ondansetron non influenza, o influenza in maniera trascurabile, la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono elencati qui sotto, secondo la classificazione per organo-sistema e la loro frequenza.

Le frequenze sono definite come:

molto comune ($\geq 1/10$)

comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$)

non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$)

raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$)

molto raro ($< 1/10.000$)

non noto (non può essere stimato dai dati disponibili).

Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni in genere sono stati determinati da dati degli studi clinici. Si è presa in considerazione l'incidenza nei trattati con placebo.

Gli eventi rari e molto rari in genere sono stati determinati dalle segnalazioni spontanee post-marketing. Molto raramente sono stati riportati cambiamenti transitori nell'ECG incluso il prolungamento dell'intervallo QT.

Le seguenti frequenze sono stimate alle dosi standard di ondansetron raccomandate a seconda dell'indicazione e della formulazione.

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazioni di ipersensibilità immediata talora gravi, tra cui anafilassi. Può esservi sensibilizzazione crociata con altri antagonisti di 5-HT₃ selettivi.

Patologie del sistema nervoso

Molto comuni: cefalea.

Non comuni: sono state osservate reazioni extrapiramidali (quali crisi oculogire/reazioni distoniche), senza definitiva evidenza di sequele cliniche persistenti; convulsioni.

Patologie dell'occhio

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

Molto rari: cecità transitoria, soprattutto durante la somministrazione endovenosa.

Nella maggioranza dei casi riportati la cecità si è risolta entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti era stata trattata con agenti chemioterapici, tra cui il cisplatino. Sono stati segnalati alcuni casi di cecità transitoria di origine corticale.

Patologie cardiache

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

Patologie vascolari

Comuni: sensazione di calore o vampate.

Non comuni: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comuni: singhiozzo.

Patologie gastrointestinali

Comuni: Ondansetron è noto ritardare il transito intestinale e può causare costipazione in taluni pazienti.

Patologie epatobiliari

Non comuni: aumenti asintomatici dei test di funzione epatica.

Tali eventi sono stati osservati frequentemente in pazienti trattati con chemioterapia a base di cisplatino.

Popolazione pediatrica

Il profilo di effetti indesiderati nei bambini e adolescenti è confrontabile con quello negli adulti.

4.9 Sovradosaggio

Attualmente si conosce poco circa il sovradosaggio dell'ondansetron; tuttavia, un numero limitato di pazienti ha ricevuto dosi eccessive. Nella maggioranza dei casi i sintomi erano simili a quelli già riportati in pazienti che ricevevano dosi raccomandate (vedere il paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Non esiste un antidoto specifico dell'ondansetron, e pertanto in tutti i casi di sospetto sovradosaggio deve essere somministrata una terapia sintomatica e di supporto.

L'uso di ipecacuana per trattare l'overdose di ondansetron non è raccomandato, poiché è improbabile che i pazienti rispondano, data l'azione antiemetica dell'ondansetron stesso.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, Antagonisti della serotonina (5-HT₃)

Codice ATC: A04AA01

L'ondansetron è un potente antagonista dei recettori 5-HT₃ altamente selettivo.

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

Gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare la liberazione di 5-HT nell'intestino tenue, dando inizio a un riflesso di vomito mediante l'attivazione delle afferenze vagali attraverso i recettori 5-HT₃. L'ondansetron blocca l'inizio di questo riflesso. L'attivazione degli afferenti vagali può causare anche la liberazione di 5-HT nell'area postrema, situata sul pavimento del 4° ventricolo, e ciò può provocare il vomito anche attraverso un meccanismo centrale. Pertanto, l'effetto dell'ondansetron nel trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia citotossica e dalla radioterapia è probabilmente dovuto all'antagonismo dei recettori 5-HT₃ sui neuroni localizzati a livello del sistema nervoso sia centrale sia periferico. I meccanismi di azione nella nausea e nel vomito postoperatori non sono noti, ma possono esserci vie comuni a quelle della nausea e del vomito indotti dagli agenti citotossici.

In uno studio farmaco-psicologico in volontari sani ondansetron non ha mostrato effetti sedativi.

Ondansetron non altera le concentrazioni plasmatiche di prolattina.

Non è ancora stabilito il ruolo di ondansetron nell'emesi indotta da oppioidi.

Popolazione pediatrica

Nausea e vomito indotti da chemioterapia

L'efficacia di ondansetron nel controllo di vomito e nausea indotti da chemioterapia antitumorale è stata valutata in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco in 415 pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni.

Nei giorni della chemioterapia, i pazienti ricevevano ondansetron 5 mg/m² e.v.+ 4 mg per os dopo 8-12 ore oppure ondansetron 0,45 mg/kg e.v. + placebo per os dopo 8-12 ore. Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi ricevevano 4 mg di ondansetron sciroppo due volte al giorno per 3 giorni. Il controllo completo

dell'emesi nel giorno peggiore di chemioterapia è stato del 49% (5 mg/m² e.v. + ondansetron 4 mg per os) e del 41% (0,45 mg/kg e.v. + placebo per os).

Uno studio controllato verso placebo, randomizzato in doppio cieco in 438 pazienti di età tra 1 e 17 anni ha mostrato un controllo completo dell'emesi nel giorno peggiore della chemioterapia nel 73% dei pazienti quando ondansetron era somministrato e.v. a una dose di 5 mg/m² e.v. insieme a desametazone per os, e nel 71% dei pazienti quando ondansetron era somministrato come sciroppo alla dose di 8 mg + 2-4 mg desametazone per os il giorno della chemioterapia. Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi ricevevano 4 mg di ondansetron sciroppo due volte al giorno per due giorni.

In uno studio aperto, non comparativo, a braccio singolo, si è studiata l'efficacia di ondansetron in 75 bambini di età compresa tra 6 e 48 mesi. Tutti i bambini hanno ricevuto 3 dosi da 0,15 mg/kg di ondansetron e.v., somministrato 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia e successivamente alla 4^a e all'8^a ora dopo la prima dose. È stato ottenuto il controllo completo dell'emesi nel 56% dei bambini.

In un altro studio in aperto, non comparativo, a braccio singolo si è studiata l'efficacia di una dose e.v. di ondansetron 0,15 mg/kg seguita da due dosi orali di 4 mg in bambini di età inferiore a 12 anni e 8 mg per bambini di età uguale o superiore a 12 anni (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 postoperatori è stata valutata in uno studio controllato verso placebo, randomizzato in doppio cieco condotto su 670 bambini di età compresa tra 1 e 24 mesi (≥ 44 settimane dopo concepimento, peso ≥ 3 kg). I soggetti inclusi erano in lista per sottoporsi a intervento chirurgico in anestesia generale e avevano uno stato ASA \leq III. È stata somministrata una dose singola di ondansetron da 0,1 mg/kg entro 5 minuti dall'induzione dell'anestesia. La percentuale di soggetti che hanno avuto almeno un episodio emetico durante le 24 ore di valutazione (ITT) è stata maggiore per i pazienti trattati con placebo rispetto a quelli che hanno ricevuto ondansetron (28% contro 11 %, $p < 0,0001$).

Sono stati condotti quattro studi in doppio cieco controllati verso placebo, su 1469 pazienti di ambo i sessi (di età compresa tra 2 e 12 anni) sottoposti ad anestesia generale. I pazienti erano randomizzati a dosi singole di ondansetron e.v. (0,1 mg/kg per pazienti pediatriche di peso fino a 40 kg, 4 mg per pazienti pediatriche di peso superiore a 40 mg, n=735) oppure a placebo (n=734). Il medicinale in studio veniva somministrato nel giro di 30 secondi, immediatamente prima o dopo l'induzione dell'anestesia. Ondansetron era significativamente più efficace del placebo nel prevenire nausea e vomito. I risultati di questi studi sono riassunti in tabella 3.

Tabella 3: Prevenzione e trattamento di NVPO in pazienti pediatrici – Risposta al trattamento nelle 24 ore

Studio n.	Endpoint	Ondansetrone %	Placebo %	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	60	47	0.004

CR = assenza di episodi emetici, sollievo o sospensione

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Sono state osservate differenze nell'eliminazione di ondansetron (dose singola) tra i due sessi. L'entità e velocità di assorbimento di ondansetron è maggiore nelle donne. Una clearance ridotta nelle donne, un volume apparente di distribuzione inferiore (adattato al peso) e una biodisponibilità assoluta più alta determinano livelli plasmatici di ondansetron più elevati. Tali livelli possono in parte essere spiegati da differenze nel peso corporeo tra donne e uomini. Non è noto se le differenze tra i sessi siano clinicamente significative.

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

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

In uno studio di 21 pazienti in età pediatrica tra i 3 e i 12 anni che si erano sottoposti a chirurgia elettiva in anestesia generale, i valori assoluti di clearance e volume di distribuzione di ondansetron dopo dose singola e.v. di 2 mg (3-7 anni) o 4 mg (8-12 anni) sono diminuiti. L'entità della diminuzione era correlata all'età, con la clearance che diminuiva da 300 ml/min a 12 anni a 100 ml/min a 3 anni. Il volume di distribuzione si riduceva da circa 75 l a 12 anni a 17 l a 3 anni. L'uso del dosaggio basato sul peso (0,1 mg/kg fino a 4 mg massimo) compensa questi cambiamenti ed è efficace nel normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

Nei pazienti con disturbi renali (clearance della creatinina 15-60 ml/min) vi è una riduzione sia della clearance sistemica che del volume di distribuzione a seguito di somministrazione e.v. di ondansetron, che porta a un leggero ma clinicamente non significativo aumento dell'emivita di eliminazione (5,4 ore). Uno studio su pazienti con compromissione renale grave che richiedevano emodialisi regolare (e studiati tra le dialisi) ha mostrato che la farmacocinetica di ondansetron rimane sostanzialmente imm modificata dopo somministrazione e.v.

Dopo somministrazione orale, endovenosa o intramuscolare in pazienti con insufficienza epatica grave, la clearance sistemica dell'ondansetron risulta marcatamente ridotta, con emivite di eliminazione prolungate (15-32 ore) e una biodisponibilità orale di quasi il 100%, a causa del ridotto metabolismo presistemico.

Popolazioni particolari di pazienti

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

In pazienti pediatriche di età compresa tra 1 e 4 mesi (n=19) sottoposti a intervento chirurgico, la clearance normalizzata al peso era approssimativamente del 30% più bassa che nei pazienti di età compresa tra 5 e 24 mesi (n=22) ma confrontabile con quella di pazienti tra 3 e 12 anni di età. L'emivita nella popolazione di pazienti tra 1 e 4 mesi era in media di 6,7 ore e, confrontata con 2,9 ore nei pazienti tra 5 e 24 mesi e tra 3 e 12 anni. Le differenze nei parametri farmacocinetici nel gruppo 1-4 mesi può essere in parte spiegata con una percentuale maggiore di acqua corporea nei neonati e nella prima infanzia e con un volume di distribuzione maggiore per i medicinali solubili in acqua come ondansetron.

Nei pazienti pediatriche di 3-12 anni sottoposti a chirurgia elettiva in anestesia generale, i valori assoluti di clearance e volume di distribuzione di ondansetron erano diminuiti rispetto ai valori negli adulti. Entrambi i parametri erano aumentati in modo lineare in funzione del peso, e intorno ai 12 anni di età i valori si avvicinavano a quelli di adulti giovani. Quando la clearance e il volume di distribuzione erano normalizzati col peso corporeo, i valori di quei parametri erano simili tra le popolazioni suddivise in gruppi di età. L'uso del dosaggio basato sul peso compensa i cambiamenti legati all'età ed è efficace nel normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatriche.

L'analisi farmacocinetica della popolazione è stata condotta dopo somministrazione e.v. di ondansetron su 74 pazienti oncologici in età pediatrica di età compresa tra 6 mesi e 48 mesi e su 41 pazienti in chirurgia di età compresa tra 1 mese e 24 mesi.

Sulla base dei parametri farmacocinetici di popolazione per i pazienti di età compresa tra 1 mese e 48 mesi, la somministrazione della dose da adulti basata sul peso (0,15 mg/kg e.v. ogni 4 ore per tre dosi) porta una concentrazione sistemica (AUC) confrontabile con quella osservata a dosi simili nei pazienti pediatriche sottoposti a chirurgia (5-24 mesi), nei pazienti oncologici pediatriche (4-18 anni) e nei pazienti sottoposti a chirurgia (3-12 anni), come mostrato in tabella 3. Tale concentrazione (AUC) è coerente con la relazione concentrazione-efficacia descritta prima nei soggetti oncologici in età pediatrica, che hanno mostrato un grado di risposta del 50-90% con valori AUC da 170 a 250 ng.h/ml.

Tabella 4: Farmacocinetica in pazienti pediatriche da 1 mese a 18 anni di età

Studio	Popolazione di pazienti (dose e.v.)	Età	N	AUC (ng.h/mL)	CL (L/h/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	T _{1/2} (h)
				Media geometrica			
S3A40319 ¹	Chirurgia (0,1 o 0,2 mg/kg)	1- 4 mesi	19	360	0,401	3,5	6,7
S3A40319 ²	Chirurgia (0,1 o 0,2 mg/kg)	5- 24 mesi	22	236	0,581	2,3	2,9
S3A40320 & S3A40319 Pop PK ^{2&3}	Oncologia/Chirurgia (0,15 mg/kg q4h/ 0.1 o 0,2 mg/kg)	1- 48 mesi	115	257	0,582	3,63	4,9
S3KG02 ⁴	Chirurgia (2 mg o 4 mg)	3 -12 anni	21	240	0,439	1,65	2,9

S3A-150	Oncologia (0,15 mg/kg q4h)	4 -18 anni	21	247	0,599	1,9	2,8
---------	-------------------------------	------------	----	-----	-------	-----	-----

¹ Ondansetron dose singola e.v.: 0,1 o 0,2 mg/kg

² Pazienti di popolazione PK: 64% oncologici e 36% chirurgia.

³ Stime di popolazione; AUC basata sulla dose di 0,15 mg/kg.

⁴ Ondansetron dose singola e.v.: 2 mg (3- 7 anni) o 4 mg (8-12 anni)

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

L'ondansetron e i suoi metaboliti si accumulano nel latte delle ratte, con un rapporto latte/plasma di 5,2:1.

Uno studio in canali ionici clonati del cuore umano ha dimostrato che l'ondansetron è in grado di influenzare la ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali HERG del potassio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa:

Mannitolo (E421)

Crospovidone (Tipo A)

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Aspartame (E951)

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Aroma fragola guaranà contiene:

- malto destrina
- Propilenglicol
- Aromi artificiali contenenti, tra gli altri ingredienti, alcool benzilico, etanolo, potassio, propilenglicol, sodio, solfiti
- Acido acetico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (PVC/Poliammide/Alluminio/PVC/Alluminio/Poliestere/ Carta) con foglio di copertura rimovibile

Confezioni da 6, 10, 30, 50, 100 compresse orodispersibili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non pertinente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 Latina

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

040013017/M - "4 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 6 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PA/AL/PVC/AL/PES/CARTA
040013029/M - "4 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 10 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PA/AL/PVC/AL/PES/CARTA
040013031/M - "4 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PA/AL/PVC/AL/PES/CARTA
040013043/M - "4 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PA/AL/PVC/AL/PES/CARTA
040013056/M - "4 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PA/AL/PVC/AL/PES/CARTA
040013068/M - "8 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 6 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PA/AL/PVC/AL/PES/CARTA
040013070/M - "8 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 10 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PA/AL/PVC/AL/PES/CARTA
040013082/M - "8 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 30 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PA/AL/PVC/AL/PES/CARTA
040013094/M - "8 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 50 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PA/AL/PVC/AL/PES/CARTA
040013106/M - "8 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 100 COMPRESSE IN BLISTER
PVC/PA/AL/PVC/AL/PES/CARTA

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 31/05/2011

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

05/2011