

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zerpif 2 mg/ml Soluzione iniettabile/infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 2 mg di Zerpif (come ondansetron cloridrato diidrato).

Ogni fiala da 2 ml contiene 4 mg di Zerpif (come ondansetron cloridrato diidrato).

Ogni fiala da 4 ml contiene 8 mg di Zerpif (come ondansetron cloridrato diidrato).

Eccipiente: ogni ml di soluzione contiene 3,6 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile/per infusione.

Soluzione limpida, incolore.

Il pH della soluzione è compreso tra 3,3 – 4,0 e l'osmolalità della soluzione è 326 mOsmol/L.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

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

Popolazione pediatrica:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

I medici che intendono prescrivere Zerpif per la prevenzione della nausea e del vomito ritardati associati a chemioterapia o radioterapia ad adulti, adolescenti o bambini, devono tenere in considerazione la pratica corrente e le opportune linee guida.

Chemioterapia e radioterapia:

Adulti:

Il potenziale emetogeno del trattamento antitumorale varia a seconda delle dosi e delle combinazioni dei regimi chemioterapici e radioterapici usati. La via di somministrazione e la dose dell'ondansetron devono essere flessibili nell'intervallo 8-32 mg/die e scelti come indicato più avanti.

Chemioterapia e radioterapia emetogene: Zerpif può essere somministrato per via rettale, orale (compresse o sciroppo) o somministrazione endovenosa.

Nella maggior parte dei pazienti sottoposti a chemioterapia o radioterapia emetogene, Zerpif 8 mg deve essere somministrato per iniezione endovenosa lenta immediatamente prima del trattamento, seguito da 8 mg per via orale ogni 12 ore.

Quale protezione contro il vomito ritardato o prolungato dopo le prime 24 ore, il trattamento orale o rettale con Zerpif deve essere proseguito fino a 5 giorni dopo un ciclo di terapia.

Chemioterapia altamente emetogena: ai pazienti sottoposti a chemioterapia altamente emetogena, ad esempio alte dosi di cisplatino, Zerpif può essere somministrato per via rettale o endovenosa. Zerpif ha dimostrato di essere ugualmente efficace nelle prime 24 ore di chemioterapia, nei seguenti piani posologici:

Una singola dose da 8 mg mediante iniezione endovenosa lenta immediatamente prima della chemioterapia.

Una dose di 8 mg mediante iniezione endovenosa lenta immediatamente prima della chemioterapia, seguita da due ulteriori dosi endovenose da 8 mg da 2 a 4 ore di distanza, o mediante infusione costante di 1 mg/ora per un massimo di 24 ore.

Una singola dose da 32 mg diluita in 50-100 ml di soluzione fisiologica o altro fluido per infusione compatibile (vedi *Precauzioni farmaceutiche*) ed infusa per non meno di 15 minuti immediatamente prima della chemioterapia.

La selezione del regime posologico deve essere determinata sulla base della gravità dello stimolo emetogeno.

L'efficacia di ondansetron nella chemioterapia altamente emetogena può essere aumentata dall'aggiunta di una singola dose da 20 mg per via endovenosa di desametasone fosfato di sodio, somministrato prima della chemioterapia.

Quale protezione contro il vomito ritardato o prolungato dopo le prime 24 ore, il trattamento orale o rettale con Zerpif deve essere proseguito fino a 5 giorni dopo un ciclo di terapia.

Popolazione pediatrica:

NVIC nei bambini di età non inferiore ai 6 mesi e adolescenti.

La dose in caso di NVIC può essere calcolata sulla base dell'area della superficie corporea (BSA) o del peso – vedere più avanti.

Il dosaggio basato sul peso determina dosi giornaliere totali più elevate rispetto al dosaggio basato sulla BSA (paragrafi 4.4 e 5.1).

Zerpif iniettabile deve essere diluito in destrosio 5% o sodio cloruro 0,9% o altro fluido per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6) e infuso per via endovenosa per non meno di 15 minuti.

Non ci sono dati di studi clinici controllati sull'uso di ondansetron nella prevenzione di NVIC ritardati o prolungati. Non ci sono dati di studi clinici controllati sull'uso di ondansetron in caso di nausea e vomito indotti da radioterapia nei bambini.

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

Zerpif deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia come dose singola endovenosa di 5 mg/m². La dose endovenosa non deve essere superiore a 8 mg.

La somministrazione per via orale può iniziare dodici ore dopo e continuare fino ad un massimo di 5 giorni (Tabella 1).

La dose giornaliera totale non deve essere superiore alla dose per adulti da 32 mg.

Tabella 1: Dosaggio basato sulla BSA per la chemioterapia - Bambini di età non inferiore a 6 mesi e adolescenti

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

a: La dose endovenosa non deve essere superiore a 8 mg.

b: La dose giornaliera totale non deve essere superiore alla dose da adulti di 32 mg.

Nei bambini con una superficie corporea maggiore di 1,2 m², si somministra una dose endovenosa iniziale di 8 mg immediatamente prima della chemioterapia, seguita da 8 mg per via orale dopo 12 ore. Zerpif 8 mg, per via orale due volte al giorno, può essere continuato fino a cinque giorni dopo un ciclo di trattamento.

Dosaggio basato sul peso corporeo:

Le dosi basate sul peso determinano dosi giornaliere totali più elevate rispetto al dosaggio basato sulla BSA (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Nei bambini di età non inferiore a 6 mesi, Zerpif viene somministrato in dose singola e.v. di 0,15 mg/kg (non superiore a 8 mg) immediatamente prima della chemioterapia. Questa dose può essere ripetuta ogni quattro ore per un totale di tre dosi. Il trattamento con 4 mg per via orale due volte al giorno può essere continuato fino a cinque giorni dopo un ciclo di trattamento. Non si devono superare le dosi da adulti.

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

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

a: La dose endovenosa non deve essere superiore a 8 mg.

b: La dose giornaliera totale non deve essere superiore alla dose da adulti di 32 mg.

Anziani:

Zerpif è ben tollerato dai pazienti oltre i 65 anni di età e non è richiesto alcun aggiustamento di dosaggio, frequenza o via di somministrazione.

Pazienti con insufficienza renale:

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose giornaliera, della frequenza di somministrazione o della via di somministrazione.

Pazienti con insufficienza epatica:

La clearance di ondansetron è significativamente ridotta, e l'emivita plasmatica significativamente prolungata, in soggetti con insufficienza moderata o grave della funzionalità epatica. In questi pazienti la dose giornaliera totale non deve essere superiore a 8 mg.

Nausea e vomito postoperatori (NVPO):

Adulti:

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

Zerpif può essere somministrato in singola dose da 4 mg mediante iniezione endovenosa lenta all'induzione dell'anestesia.

Per il trattamento di NVPO accertati, si raccomanda la somministrazione di una singola dose da 4 mg mediante iniezione endovenosa lenta.

Popolazione pediatrica:

NVPO nei bambini di età non inferiore a un mese e negli adolescenti

Per la prevenzione ed il trattamento di NVPO in pazienti pediatrici sottoposti ad intervento in anestesia generale, si può somministrare una dose singola di ondansetron per iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi) da 0,1 mg/kg, fino a un massimo di 4 mg, prima, durante o dopo l'induzione dell'anestesia.

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

Anziani:

L'esperienza sull'uso di ondansetron nella prevenzione e nel trattamento di NVPO negli anziani è limitata, tuttavia, Zerpif è ben tollerato in pazienti oltre i 65 anni di età sottoposti a chemioterapia.

Pazienti con insufficienza renale:

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose giornaliera, della frequenza o della via di somministrazione.

Pazienti con insufficienza epatica:

La clearance dell'ondansetron è significativamente ridotta, e l'emivita sierica significativamente prolungata, in soggetti con insufficienza epatica moderata o grave. In questi pazienti la dose giornaliera totale non deve essere superiore a 8 mg.

Pazienti con un lento metabolismo 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 determinerà una esposizione al medicinale non diversa da quella della popolazione generale. Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio giornaliero e della frequenza di somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti del prodotto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti che hanno mostrato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi del recettore 5HT₃.

Gli eventi respiratori devono essere trattati sintomaticamente ed i medici devono prestarvi particolare attenzione come precursori di reazioni di ipersensibilità.

Molto raramente e prevalentemente con ondansetron per via endovenosa, sono stati segnalati cambiamenti transitori dell'ECG che comprendono il prolungamento dell'intervallo QT. Pertanto, si deve usare cautela in pazienti con disturbi del ritmo cardiaco o della conduzione, in pazienti trattati con farmaci anti-aritmici o agenti beta-bloccanti e in pazienti con disturbi elettrolitici significativi.

Poichè è noto che ondansetron prolunghi il tempo di transito intestinale, i pazienti con segni di ostruzione intestinale subacuta devono essere monitorati subito dopo la somministrazione.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia adenotonsillare, la prevenzione della nausea e del vomito con ondansetron può mascherare il sanguinamento occulto. Pertanto, questi pazienti devono essere seguiti attentamente dopo l'assunzione di ondansetron.

Popolazione pediatrica:

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

Solo per il liofilizzato orale:

La formulazione di Zerpif contiene aspartame, pertanto, deve essere assunta con cautela in pazienti affetti da fenilchetonuria.

Solo per la siringa preriempita:

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene lattice di gomma naturale secca che può potenzialmente causare reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

Solo per le compresse:

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

NVIC

Quando si calcola la dose sulla base del rapporto mg/kg e si somministrano tre dosi ad intervalli di 4 ore, la dose giornaliera totale sarà superiore rispetto a quando si somministra una singola dose di 5 mg/m² seguita da una dose orale. Il confronto dell'efficacia di questi due differenti regimi di dosaggio non è stato valutato mediante studi clinici. Il confronto incrociato degli studi clinici indica un'efficacia simile per entrambi i regimi (paragrafo 5.1).

Zerpif contiene 2,52 mmol (57,6 mg) di sodio per dose massima giornaliera di 32 mg. Questo deve essere tenuto in considerazione nel caso di pazienti che seguono una dieta iposodica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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 dà alcuna interferenza quando co-somministrato con alcool, temazepam, furosemide, tramadolo o propofol.

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

Fenitoina, carbamazepina e rifampicina: in pazienti trattati con potenti induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina e rifampicina), la clearance orale dell'ondansetron risultava aumentata ed 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 il tratto QT può determinare un ulteriore prolungamento QT. L'uso concomitante di ondansetron con i medicinali cardi tossici (ad es. le antracicline) può aumentare il rischio di aritmie (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza d'uso di ondansetron nelle donne in gravidanza non è stata accertata. La valutazione di studi condotti su animali non indica effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrionale o fetale, sull'andamento della gestazione e lo sviluppo peri- e post-natale (vedere paragrafo 5.3). In ogni caso, poiché gli studi su animali non sono sempre predittivi della risposta nell'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). Pertanto, si raccomanda che le madri trattate con l'ondansetron non allattino i loro bambini.

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

Da test psicomotori non risulta che l'ondansetron comprometta le prestazioni o causi sedazione.

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono elencati qui sotto, secondo la classificazione per organo-sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10.000$), incluse le segnalazioni isolate. 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 dalla segnalazione spontanea post-marketing.

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

Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	Reazioni di ipersensibilità immediate, talvolta gravi, inclusa anafilassi.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea.
Non comune:	Sono stati osservati convulsioni, disturbi del movimento incluse reazioni extrapiramidali come reazioni distoniche, crisi oculogire e discinesia, senza prove definitive di conseguenze cliniche persistenti.
Raro:	Vertigini durante la somministrazione e.v., che nella maggior parte dei casi sono prevenute o risolte allungando il periodo di infusione.
Patologie dell'occhio	
Raro:	Disturbi transitori della visione (ad es. visione offuscata) durante la somministrazione e.v..
Molto raro:	Perdita transitoria della vista soprattutto durante la somministrazione e.v..
La maggior parte dei casi di cecità segnalati si è risolta entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto agenti chemioterapici, incluso il cisplatino. Alcuni casi di perdita transitoria della vista sono stati segnalati come di origine corticale.	

Patologie cardiache	
Non comune:	Aritmie, dolore al petto con o senza depressione del segmento ST, bradicardia.
Patologie vascolari	
Comune:	Sensazioni di calore o vampate.
Non comune:	Ipotensione.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Singhiozzo.
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Stipsi. Sensazione di bruciore locale dopo l'inserimento delle supposte.
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Aumenti asintomatici nei test della funzionalità epatica#.
#Questi eventi sono stati osservati comunemente in pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino.	
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	
Comune:	Reazioni al sito di iniezione e.v.. <ol style="list-style-type: none"> osservate senza prove definitive di conseguenze cliniche persistenti. la maggior parte dei casi di cecità riportati si è risolta entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto agenti chemioterapici, incluso il cisplatino. Alcuni casi di perdita transitoria della vista sono stati segnalati come di origine corticale. Questi eventi sono stati osservati comunemente in pazienti che ricevevano chemioterapia a base di cisplatino.

Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi nei bambini e negli adolescenti è risultato comparabile con quello osservato negli adulti.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

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 *Effetti indesiderati*).

Le manifestazioni che sono state segnalate includono disturbi visivi, stipsi grave, ipotensione ed un episodio vasovagale con transitorio blocco atrio-ventricolare di secondo grado. In tutti i casi, gli eventi si sono risolti completamente.

Trattamento

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

L'uso di ipecacuana per il trattamento del sovradosaggio con ondansetron non è raccomandato, poiché è improbabile che i pazienti rispondano data l'azione antiemetica dell'ondansetron stesso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemetici e antinausea, Antagonisti della serotonina (5-HT₃), codice ATC: A04AA01

L'ondansetron è un potente, altamente selettivo antagonista dei recettori 5-HT₃. 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 delle afferenze vagali può causare anche la liberazione di 5-HT nell'area postrema, situata sul pavimento del quarto 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.

L'ondansetron non altera le concentrazioni plasmatiche di prolattina.

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

Popolazione pediatrica

Nausea e vomito indotti da chemioterapia (NVIC)

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 (S3AB3006). Nei giorni della chemioterapia, i pazienti hanno ricevuto ondansetron 5mg/m² 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 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 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 due volte al giorno per 3 giorni.

Uno studio controllato verso placebo, randomizzato, in doppio cieco (S3AB4003) in 438 pazienti di età compresa tra 1 e 17 anni ha mostrato un controllo completo dell'emesi nel giorno peggiore della chemioterapia:

- nel 73% dei pazienti quando l'ondansetron è stato somministrato per via endovenosa ad una dose di 5 mg/m² insieme a 2-4 mg di desametazone per via orale.
- nel 71% dei pazienti quando l'ondansetron è stato somministrato come sciroppo ad una dose di 8 mg insieme a 2-4 mg di desametazone per via orale nei giorni della chemioterapia.

Dopo la chemioterapia, entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetron sciroppo due volte al giorno per due giorni.

In uno studio aperto, non comparativo, a braccio singolo (S3A40320), è stata 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 per endovena, somministrato 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia e successivamente alla quarta e all'ottava ora dopo la prima dose. E' stato raggiunto il controllo completo dell'emesi nel 56% dei bambini.

In un altro studio in aperto, non comparativo, a braccio singolo (S3A239), è stata studiata l'efficacia di una dose endovenosa di ondansetron da 0,15 mg/kg seguita da due dosi di 4 mg per via orale in bambini di età inferiore a 12 anni e 8 mg per bambini di età uguale o superiore a 12 anni (numero totale dei bambini n=28). Il controllo completo dell'emesi è stato ottenuto nel 42% dei pazienti.

Prevenzione di nausea e vomito post operatorio (NVPO)

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 (età post-concepimento ≥ 44 settimane, peso ≥ 3 kg). I soggetti inclusi erano in lista per sottoporsi a chirurgia elettiva in anestesia generale e avevano uno stato ASA \leq III. E' 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 nei 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 per via endovenosa (0,1 mg/kg per pazienti pediatrici di peso 40 kg o meno, 4 mg per pazienti pediatrici di peso superiore a 40 kg; numero di pazienti n=735) oppure a placebo (numero di pazienti n=734). Il medicinale in studio è stato somministrato per 30 secondi almeno, immediatamente prima o dopo l'induzione dell'anestesia. L'ondansetron è risultato 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	Risultato	% Ondansetron	% Placebo	Valore p
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	no nausea	64	51	0,004
S3GT11	no vomito	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. 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. La biodisponibilità media in soggetti sani di sesso maschile, in seguito alla somministrazione orale di una singola compressa da 8 mg, varia approssimativamente dal 55 al 60%. 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 in relazione all'età. Sono state osservate differenze nella eliminazione di ondansetron (dose singola) tra i due sessi, con maggiori velocità ed entità dell'assorbimento e ridotti clearance sistemica e volume di distribuzione (adeguati al peso) nelle donne, in seguito ad una dose orale.

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

L'infusione endovenosa di 4 mg di ondansetron per un periodo pari a 5 minuti determina concentrazioni plasmatiche massime di circa 65 ng/ml. In seguito a somministrazione intramuscolare di ondansetron, le concentrazioni plasmatiche massime pari a circa 25 ng/ml sono raggiunte entro 10 minuti dall'iniezione.

In seguito alla somministrazione di ondansetron supposte, le concentrazioni plasmatiche di ondansetron diventano rilevabili tra i 15 e i 60 minuti dopo la somministrazione. Le concentrazioni aumentano in maniera sostanzialmente lineare, fino al raggiungimento di concentrazioni di picco di 20-30 ng/ml, in genere dopo 6 ore dalla somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche poi si riducono, ma ad un ritmo più lento di quello osservato dopo somministrazione orale a causa dell'assorbimento continuato di ondansetron. La biodisponibilità assoluta di ondansetron ottenuta con la supposta è di circa il 60% e non è influenzata dal sesso. L'emivita della fase di eliminazione in seguito alla somministrazione di una supposta è determinata dalla velocità di assorbimento di ondansetron, non dalla clearance sistemica, ed è di circa 6 ore. Le donne mostrano un piccolo, clinicamente non significativo, aumento di emivita rispetto agli uomini.

L'ondansetron non si lega ampiamente alle proteine (70-76%). 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 (il polimorfismo della debrisoquina) è priva di effetti sulla farmacocinetica dell'ondansetron. Le proprietà farmacocinetiche dell'ondansetron sono immutate dopo somministrazioni ripetute.

Particolari popolazioni di pazienti

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

In pazienti pediatriche di età compresa tra 1 e 4 mesi (n=19) che stavano per essere 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 di 6,7 ore mediamente, 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 totale 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 nei pazienti 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 effettuata su 428 soggetti (pazienti oncologici, pazienti sottoposti a chirurgia e volontari sani) di età compresa tra 1 mese e 44 anni, in seguito alla somministrazione endovenosa di ondansetron. Sulla base di questa analisi, l'esposizione sistemica (AUC) di ondansetron in seguito a somministrazione orale o endovenosa nei bambini e negli adolescenti era paragonabile a quella degli adulti, con l'eccezione dei bambini di età compresa tra 1 e 4 mesi. Il volume era correlato all'età ed era più basso negli adulti rispetto ai neonati e ai bambini. La clearance è stata correlata al peso ma non all'età, con l'eccezione dei bambini di età compresa tra 1 e 4 mesi. E' difficile concludere se vi sia stata un'ulteriore riduzione della clearance legata all'età nei neonati da 1 a 4 mesi, o semplicemente una variabilità intrinseca a causa del basso numero di soggetti studiati in questa fascia d'età. Poiché i pazienti con meno di 6 mesi di età ricevono solo una singola dose in caso di NVPO, una clearance ridotta non è clinicamente rilevante.

Insufficienza renale

Nei pazienti con insufficienza renale (clearance della creatinina 15-60 ml/min), sia la clearance sistemica che il volume di distribuzione sono ridotti in seguito alla somministrazione endovenosa di ondansetron, con un conseguente aumento lieve, ma clinicamente non significativo, dell'emivita di eliminazione (5,4 h). Uno studio su pazienti con grave insufficienza renale e aventi necessità di emodialisi regolare (studiati tra le dialisi) ha mostrato che la farmacocinetica di ondansetron rimane sostanzialmente invariata in seguito a somministrazione endovenosa.

Anziani

Studi specifici sugli anziani o sui pazienti con insufficienza renale sono stati limitati alle somministrazioni endovenosa e orale. Tuttavia, si prevede che l'emivita di ondansetron dopo la somministrazione rettale in queste popolazioni sarà simile a quella osservata nei volontari sani, dal momento che la velocità di eliminazione di ondansetron in seguito a somministrazione rettale non è determinata dalla clearance sistemica.

Insufficienza epatica

Dopo somministrazione orale, endovenosa o intramuscolare nei pazienti con grave insufficienza epatica, la clearance sistemica dell'ondansetron è marcatamente ridotta, con prolungamento dell'emivita di eliminazione (15-32 h) e una biodisponibilità orale vicino al 100% a causa della riduzione del metabolismo pre-sistemico. La farmacocinetica di ondansetron in seguito alla somministrazione di una supposta non è stata valutata in pazienti con insufficienza epatica.

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. L'ondansetron ed i suoi metaboliti si accumulano nel latte dei topi con un rapporto latte:plasma di 5,2:1.

Uno studio su canali ionici cardiaci umani clonati ha mostrato una potenziale alterazione della ripolarizzazione cardiaca mediata dal blocco dei canali del potassio hERG.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato
Sodio citrato
Sodio cloruro
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Zerpif 2 mg/ml soluzione iniettabile non deve essere miscelato con altri medicinali ad esclusione di quelli indicati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Prima della apertura

3 anni

Dopo apertura

Dopo la prima apertura, utilizzare immediatamente il medicinale.

Dopo diluizione della soluzione

La stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata fino a 36 ore a 2-8°C per la soluzione indicata nel paragrafo 6.6.

Le soluzioni diluite devono essere conservate al riparo dalla luce.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, le condizioni e la durata di conservazione in uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono essere superiori a 24 ore a 2-8°C, a meno che la diluizione abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Come confezionato per la vendita:

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

Conservare le fiale nella confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale diluito, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale da 2 ml in vetro di tipo I trasparente, contenenti 2 ml di soluzione: confezioni da 5 o 25 fiale.

Fiale da 5 ml in vetro di tipo I trasparente, contenenti 4 ml di soluzione: confezioni da 5 o 25 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Compatibilità con i fluidi per endovena: Ondansetron alla concentrazione di 0,08 mg/ml con ogni diluente conservato a 2-8°C per 36 ore. La soluzione non deve essere sterilizzata in autoclave.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'utilizzo (e anche dopo la diluizione). Devono essere utilizzate solamente le soluzioni praticamente prive di particelle. Non utilizzare se il contenitore è danneggiato.

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

Zerpif 2 mg/ml soluzione iniettabile deve essere miscelato solamente con le soluzioni per infusione raccomandate:

Sodio cloruro per infusione endovenosa 0,9% p/v

Glucosio per infusione endovenosa 5% p/v

Mannitolo per infusione endovenosa 10% p/v

Soluzione di Ringer per infusione endovenosa

Potassio cloruro 0,3% p/v e Sodio cloruro 0,9% p/v per infusione endovenosa

Potassio cloruro 0,3% p/v e Glucosio 5% p/v per infusione endovenosa

Le diluizioni di Zerpif con i diluenti sopra menzionati si sono dimostrate stabili in sacche per infusione in polivinilcloruro (PVC) e non polivinilcloruro (Non-PVC), in flaconi di vetro di Tipo I Ph. Eur. e set di somministrazione in polivinilcloruro (PVC).

Le diluizioni di Zerpif in sodio cloruro 0,9% p/v o in glucosio 5% p/v si sono dimostrate stabili in siringhe in polipropilene.

Compatibilità con altri medicinali:

Zerpif 2mg/ml soluzione iniettabile può essere somministrato mediante infusione endovenosa di 1 mg/ora, ad esempio mediante una sacca per infusione o siringa a pompa.

I seguenti medicinali possono essere somministrati mediante un deflussore a Y fornito con Zerpif 2 mg/ml soluzione iniettabile, per concentrazioni di ondansetron che variano da 16 a 160 microgrammi/ml (ad esempio 8 mg/500 ml e 8 mg/50 ml rispettivamente).

Cisplatino:

Concentrazioni fino ad un massimo di 0,48 mg/ml (ad es. 240 mg in 500 ml) somministrati in un periodo variabile da una a otto ore.

Carboplatino:

Concentrazioni comprese nell'intervallo da 0,18 mg/ml a 9,9 mg/ml (ad es. da 90 mg in 500 ml a 990 mg in 100 ml) somministrati in un periodo variabile da dieci minuti ad un'ora.

Etoposide:

Concentrazioni comprese nell'intervallo da 0,14 mg/ml a 0,25 mg/ml (ad es. da 72 mg in 500 ml a 250 mg in 1 l) somministrati in un periodo variabile da trenta minuti ad un'ora.

Ceftazidima:

Dosi comprese nell'intervallo tra 250 mg a 2000 mg ricostituite con acqua per preparazioni iniettabili BP come raccomandato dal produttore (ad es. 2,5 ml per 250 mg e 10 ml per 2g di ceftazidima) e somministrate mediante iniezione endovenosa in bolo per un periodo di circa cinque minuti.

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

AIC n. 041410010/M – 2 mg/ml soluzione iniettabile/infusione, 5 fiale in vetro da 2 ml
AIC n. 041410022/M – 2 mg/ml soluzione iniettabile/infusione, 25 fiale in vetro da 2 ml
AIC n. 041410034/M – 2 mg/ml soluzione iniettabile/infusione, 5 fiale in vetro da 4 ml
AIC n. 041410046/M – 2 mg/ml soluzione iniettabile/infusione, 25 fiale in vetro da 4 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17/04/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2012