RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zofran 4 mg Compresse rivestite con film
Zofran 8 mg Compresse rivestite con film
Zofran 4 mg Compresse orodispersibili
Zofran 8 mg Compresse orodispersibili
Zofran 4 mg/2 ml Soluzione iniettabile
Zofran 8 mg/4 ml Soluzione iniettabile
Zofran 40 mg/20 ml Soluzione iniettabile
Zofran 4 mg/5 ml Sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Zofran 4 mg Compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di ondansetron cloridrato biidrato pari a 4 mg di ondansetron.
Eccipienti con effetti noti: **lattosio anidro 81,875 mg.**

Zofran 8 mg Compresse rivestite con film
Ogni compressa rivestita con film contiene 10 mg di ondansetron cloridrato biidrato pari a 8 mg di ondansetron.
Eccipienti con effetti noti: **lattosio anidro 163,75 mg.**

Zofran 4 mg Compresse orodispersibili
Ogni compressa orodispersibile contiene 4 mg di ondansetron.
Eccipienti con effetti noti: **aspartame 0,625 mg**, **metile para-idrossibenzoato sodico 0,056 mg**, **propile para-idrossibenzoato sodico 0,007, alcol benzilico 0.000025 mg, alcol (etanolo) meno di 0,03 mg.**

Zofran 8 mg Compresse orodispersibili
Ogni compressa orodispersibile contiene 8 mg di ondansetron.
Eccipienti con effetti noti: **aspartame 1.25 mg**, **metile para-idrossibenzoato sodico 0,11 mg**, **propile para-idrossibenzoato sodico 0,014 mg, alcol benzilico 0.00005 mg, alcol (etanolo) meno di 0,06 mg.**

Zofran 4 mg/2 ml Soluzione iniettabile
Ogni fiala contiene 5 mg di ondansetron cloridrato biidrato pari a 4 mg di ondansetron 4 mg.

Zofran 8 mg/4 ml Soluzione iniettabile
Ogni fiala contiene 10 mg di ondansetron cloridrato biidrato pari a 8 mg di ondansetron.

Zofran 40 mg/20 ml Soluzione iniettabile
1 ml di soluzione iniettabile contiene 2,5 mg di ondansetron cloridrato biidrato pari a 2 mg di ondansetron.
Eccipienti con effetti noti: **metile para-idrossibenzoato 1,20 mg/ml**, **propile para-idrossibenzoato 0,15 mg/ml.**

Zofran 4 mg/5 ml Sciroppo
5 ml di sciroppo contengono 5 mg di ondansetron cloridrato biidrato pari a 4 mg di ondansetron.
Eccipienti con effetti noti: **sodio benzoato 10 mg/5 ml**, **sorbitolo 3 g/5 ml, alcol benzilico 0.003 mg/5 ml, alcol (etanolo) meno di 3,75 mg/5 ml, propilene glicole 8.64 mg/5 ml.**

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film
Compresse orodispersibili
Sciroppo
Soluzione iniettabile per uso endovenoso e intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Popolazione pediatrica:
Zofran 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

Nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV) e radioterapia (RINV)
Il potenziale emetogeno del trattamento del cancro varia secondo le dosi e le combinazioni dei regimi di chemioterapia e radioterapia usati. La scelta del regime posologico deve essere determinata dalla gravità dell'emesi.
ZOFRAN può essere somministrato per via orale (Compresse/Compresse orodispersibili, Sciroppo), per iniezione endovenosa od intramuscolare.

Popolazioni

CINV e RINV negli adulti:
Trattamento iniziale
La posologia abituale è di 8 mg prima della chemioterapia o della radioterapia così somministrati:
- Soluzione iniettabile: 8 mg per via endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi) o per via intramuscolare, immediatamente prima del trattamento;
- Compresse/Compresse orodispersibili: 8 mg assunti 1 o 2 ore prima del trattamento di chemioterapia o radioterapia, seguiti da 8 mg per via orale ogni 12 ore per un massimo di 5 giorni;
- Sciroppo: 10 ml (8 mg) 2 ore prima del trattamento.

Nei casi di chemioterapia altamente emetogena può essere associata una terapia corticosteroidea.
In alcuni casi (impiego di farmaci citotossici altamente emetizzanti e/o prescritti a dosi molto elevate; presenza di fattori legati al paziente, quali soggetti giovani, di sesso femminile o con pregressi fenomeni emetici in corso di precedenti trattamenti citotossici) si potrà utilizzare:
- Una singola dose di 8 mg per iniezione endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi) o intramuscolare immediatamente prima della chemioterapia.
- Una dose di 8 mg per iniezione endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi) o intramuscolare immediatamente prima della chemioterapia, seguita da due ulteriori iniezioni endovenose (in non meno di 30 secondi) o dosi intramuscolari di 8 mg a quattro ore di distanza una dall'altra, o con un'infusione costante di 1 mg/ora fino alle 24 ore.
- Una dose iniziale massima di 16 mg diluita in 50-100 ml di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) o altro fluido compatibile per

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

infusione (vedere paragrafo 6.6) e somministrata per infusione, per almeno 15 minuti immediatamente prima del trattamento chemioterapico).

La dose iniziale di Zofran può essere seguita da due ulteriori dosi da 8 mg per via endovenosa (in non meno di 30 secondi) o dosi intramuscolari a 4 ore di distanza.
Una singola dose maggiore di 16 mg non deve essere somministrata a causa dell'aumento del rischio dose-dipendente di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).
L'efficacia di ondansetron nella chemioterapia fortemente emetogena, può essere aumentata dalla somministrazione di una singola dose endovenosa di 20 mg di desametasone sodio fosfato, somministrato prima della chemioterapia.

Proseguimento della terapia (prevenzione dell'emesi ritardata o prolungata).
8 mg di ondansetron per via orale (Compresse/Compresse orodispersibili, Sciroppo) ogni 12 ore, per una durata media da 2 a 3 giorni, con possibilità di proseguire fino a 5 giorni.

Popolazione pediatrica:

CINV in bambini di età maggiore o uguale a 6 mesi e negli adolescenti
La dose per il CINV può essere calcolata in base alla superficie corporea (BSA) o in base al peso – vedere sotto. Il calcolo in base al peso comporta dosi maggiori rispetto al calcolo in base alla superficie corporea (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).
L'iniezione di ondansetron deve essere diluita in destrosio 5% o in sodio cloruro allo 0,9% o in altre soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.6) e somministrata per via endovenosa in non meno di 15 minuti.
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; a tale scopo è raccomandata la formulazione endovenosa.

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

Dosaggio in funzione della BSA:
Zofran deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia sotto forma di una singola dose endovenosa di 5 mg/m^2. 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 (somministrata in dosi singole) 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 (a,b)	Giorni 2-6 (b)
<0,6 m^2	5 mg/ m^2 e.v. e 2 mg sciroppo dopo 12 ore	2 mg sciroppo ogni 12 ore
≥0,6 m^2	5 mg/ m^2 e.v. e 4 mg sciroppo o compresse dopo 12 ore	4 mg sciroppo o compresse ogni 12 ore

a La dose endovenosa non deve superare gli 8 mg
b 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 (sezioni 4.4 e 5.1).
Zofran 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (a,b)	Giorni 2-6 (b)
≤10 kg	Fino a tre dosi da 0.15 mg/kg ogni 4 ore	2 mg sciroppo ogni 12 ore
>10 kg	Fino a tre dosi da 0.15 mg/kg ogni 4 ore	4 mg sciroppo o compresse ogni 12 ore

a La dose endovenosa non deve superare gli 8 mg
b La dose totale nelle 24 ore non deve superare la dose per adulti di 32 mg.

Zofran può essere somministrato come singola iniezione endovenosa di 5 mg/m^2, immediatamente prima della chemioterapia, seguita da 4 mg per via orale (1 compressa/compresse orodispersibili o 5 ml di sciroppo) dopo 12 ore.
Tale regime va seguito da terapia orale (Compresse, compresse orodispersibili o Sciroppo) al dosaggio di 4 mg (5 ml di sciroppo) due volte al giorno, fino a 5 giorni successivi al ciclo di trattamento.

Pazienti anziani
In pazienti di età compresa tra i 65 ed i 74 anni si può seguire lo schema di dosaggio degli adulti.
Tutte le dosi endovenose devono essere diluite in 50 – 100 ml di soluzione salina o altri liquidi infusionali compatibili (vedere paragrafo 6.6) e infuse in non meno di 15 minuti.

Nei pazienti di età maggiore o uguale a 75 anni, la dose endovenosa iniziale di Zofran non deve superare gli 8 mg.
Tutte le dosi endovenose devono essere diluite in 50 – 100 ml di soluzione salina o altri liquidi infusionali compatibili (vedere paragrafo 6.6) e infuse in non meno di 15 minuti.
La dose iniziale di 8 mg può essere seguita da due ulteriori dosi endovenose di 8 mg ciascuna, infuse in non meno di 15 minuti e a distanza di non meno di 4 ore l'una dall'altra (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con insufficienza renale
Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio o della frequenza o della via di somministrazione.

Pazienti con insufficienza 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 e pertanto è raccomandata la somministrazione per via orale o parenterale.

Nausea e vomito post-operatori (PONV)
L'uso nell'indicazione nausea e vomito post-operatori è riservato all'impiego ospedaliero.
Zofran può essere somministrato per via orale (Compresse/Compresse orodispersibili o Sciroppo) oppure per iniezione endovenosa od intramuscolare.

Adulti
Per la profilassi della nausea e del vomito post-operatori, Zofran può essere somministrato come singola dose di 4 mg per iniezione intramuscolare o endovenosa lenta all'induzione dell'anestesia oppure oralmente in dose singola di 16 mg (2 compresse, Compresse orodispersibili oppure 20 ml di sciroppo), un'ora prima dell'anestesia.
Per il trattamento di nausea e vomito post-operatori, quando si siano già instaurati, è raccomandata una singola dose di 4 mg somministrati per iniezione intramuscolare o endovenosa lenta.

Popolazione pediatrica

Prevenzione della nausea e del vomito post-operatorio (PONV) nei bambini di età ≥1 mese e adolescenti

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Soluzione iniettabile
Per la prevenzione del PONV nei pazienti pediatrici sottoposti ad intervento chirurgico in anestesia generale, ondansetron può essere somministrato in dose singola, tramite iniezione endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi), ad una dose di 0,1 mg/kg fino ad una dose massima di 4 mg sia prima, durante o dopo l'induzione dell'anestesia, o dopo l'intervento chirurgico.
Per il trattamento del PONV nei pazienti pediatrici sottoposti ad intervento chirurgico in anestesia generale, ondansetron può essere somministrato in dose singola, tramite iniezione endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi), ad una dose di 0,1 mg/kg fino ad una dose massima di 4 mg.
Non ci sono dati sull'utilizzo di ondansetron nel trattamento del PONV nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Formulazioni orali

PONV nei bambini di età ≥1 mese e adolescenti
Non sono stati effettuati studi sull'uso di ondansetron somministrato per via orale nella profilassi o nel trattamento della nausea e vomito post operatori: a tale scopo è raccomandata una iniezione per via endovenosa lenta.
Non ci sono dati sull'utilizzo di Zofran nel trattamento del PONV nei bambini di età inferiore ai 2 anni.

Anziani
L'esperienza dell'impiego di Zofran nella profilassi e nel trattamento della nausea e del vomito post-operatori negli anziani è limitata. Tuttavia Zofran è ben tollerato nei pazienti di età superiore ai 65 anni in trattamento chemioterapico.

Pazienti con insufficienza renale
Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio o della frequenza o della via di somministrazione.

Pazienti con insufficienza 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 e pertanto è raccomandata la somministrazione per via orale o parenterale.

Pazienti portatori di insufficienti capacità metaboliche ossidative della Sparteina/Debrisochina
L'emivita di eliminazione di ondansetron non è modificata nei soggetti portatori di insufficienti capacità metaboliche ossidative della Sparteina/Debrisochina. 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.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
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.
Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
Per la presenza di aspartame, Zofran Compresse orodispersibili è controindicato nei pazienti affetti da fenilchetonuria.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti che hanno presentato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi del recettore $5HT_3$.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Ondansetron prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente (vedere paragrafo 5.1). 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.
Pertanto, si deve usare cautela nei pazienti con disturbi del ritmo cardiaco o della conduzione, nei pazienti trattati con agenti anti-aritmici o beta-bloccanti e nei pazienti con alterazioni elettrolitiche significative.

Sono stati segnalati casi di ischemia miocardica in pazienti trattati con ondansetron. In alcuni pazienti, soprattutto in caso di somministrazione endovenosa, i sintomi sono comparsi immediatamente dopo la somministrazione di ondansetron. I pazienti devono essere avvisati riguardo ai segni e ai sintomi dell'ischemia miocardica.

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

Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica con l'uso di antagonisti della serotonina (5-HT3), sia da soli ma soprattutto 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: 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^2. 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 (vedere paragrafo 5.1).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Zofran 4 mg e 8 mg Compresse rivestite con film
Questo medicinale contiene *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.

Zofran 4 mg e 8 mg compresse orodispersibili
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di *sodio* per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

Zofran 4 mg/2 ml e 8 mg/4 ml soluzione iniettabile

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di *sodio* per fiala, cioè essenzialmente "senza sodio". Tuttavia, se venisse utilizzata una soluzione di sale comune (soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% w/v) per la diluizione di Zofran prima della somministrazione, la dose di sodio ricevuta sarebbe più alta.

Zofran 40 mg/20 ml soluzione iniettabile
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di *sodio* per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Zofran 4 mg/5 ml Sciroppo
Questo medicinale contiene:

- *sorbitolo*. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.
- meno di 1 mmol (23 mg) di *sodio* per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".
- *alcol benzilico*
- *alcol (etanolo)*
- 8,64 mg di *propilene glicole* per 5 ml, equivalente a 1,73 mg/ml. La co-somministrazione con qualsiasi substrato dell'alcol deidrogenasi come etanolo può indurre gravi effetti avversi nei neonati.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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.
È necessaria cautela qualora ondansetron venga somministrato in associazione a farmaci che prolungano l'intervallo QT e/o causano anomalie degli elettroliti (vedere paragrafo 4.4). L'utilizzo di Zofran con farmaci che prolungano l'intervallo QT può dare luogo ad ulteriore prolungamento.

L'uso concomitante di Zofran con farmaci cardiotossici (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).

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.

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.

Farmaci serotoninergici (ad esempio: SSRI e SNRI)
Sono stati segnalati casi di sindrome serotoninergica in seguito all'uso concomitante di antagonisti della serotonina (5-HT3) e altri farmaci serotoninergici (compresi gli SSRI e gli SNRI).

Tramadolo

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Dati derivanti da piccoli studi indicano che ondansetron può ridurre l'effetto analgesico del tramadolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile
Le donne in età fertile devono prendere in considerazione l'utilizzo di misure contraccettive.

Gravidanza
Sulla base di dati clinici derivanti da studi epidemiologici, si sospetta che ondansetron possa provocare malformazioni orofacciali se somministrato durante il primo trimestre di gravidanza.
In uno studio di coorte comprendente 1,8 milioni di gravidanze, l'uso di ondansetron nel primo trimestre è stato associato ad un aumento del rischio di schisi orali (3 casi aggiuntivi ogni 10.000 donne trattate; rischio relativo corretto pari a 1,24 (IC al 95 % 1,03-1,48)).
Gli studi epidemiologici disponibili sulle malformazioni cardiache mostrano risultati contrastanti.
Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti od indiretti di tossicità riproduttiva.
Ondansetron non deve essere utilizzato durante la gravidanza.

Allattamento
Non è noto se Zofran sia escreto nel latte materno umano. Non vi sono dati sugli effetti di Zofran sui bambini allattati o sulla produzione di latte. Tuttavia studi condotti su ratti 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

Zofran non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 e <1/10), non comune (≥1/1000 e <1/100), raro (≥1/10.000 e <1/1.000) e molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
Le seguenti frequenze sono stimate sulla base delle dosi standard raccomandate di ondansetron, in relazione alla indicazione e alla formulazione. 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.

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 che nella maggior parte dei casi possono essere prevenuti o risolti prolungando la durata dell'infusione.

Patologie dell'occhio
Raro: disturbi transitori della vista (ad esempio, visione offuscata), in particolare durante la somministrazione endovenosa
Molto raro: cecità transitoria in particolare durante la somministrazione endovenosa.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie cardiache
Non comune: aritmie, dolore toracico con o senza sottolivellamento del tratto ST, bradicardia
Raro: prolungamento dell'intervallo QTc (incluso Torsione di Punta).
Non nota: ischemia miocardica (vedere paragrafo 4.4)

Patologie vascolari
Comune: sensazione di calore o vampate.
Non comune: ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Non comune: singhiozzo.

Patologie gastrointestinali
Comune: stipsi.

Patologie epatobiliari
Non comune: alterazioni asintomatiche dei test di funzionalità epatica [#].

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
Molto raro: eruzione cutanea tossica, inclusa necrolisi epidermica tossica.

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

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 vasovagale con blocco atrioventricolare transitorio e di secondo grado.
Ondansetron prolunga l'intervallo QT con modalità dose-dipendente. Nei casi di sovradosaggio è raccomandabile il monitoraggio ECG.

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.

Trattamento
Non esiste un antidoto specifico per ondansetron; perciò, nei casi di sospetto sovradosaggio dovrebbe essere somministrata un'appropriata terapia sintomatica e di supporto.
Ulteriori trattamenti devono essere conformi alle indicazioni cliniche o come raccomandato dal Centro nazionale antiveleni, dove disponibile.
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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemetici ed antinausea - antagonisti della serotonina ($5HT_3$). Codice ATC: A04AA01

Meccanismo d'azione
Ondansetron è un antagonista altamente selettivo dei recettori $5HT_3$ 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 $5HT_3$, 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 $5HT_3$ dei neuroni localizzati sia a livello del Sistema Nervoso Centrale che Periferico.

Formulazioni orali ed iniettabili
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.

Effetti farmacodinamici
Ondansetron non interferisce con i livelli plasmatici di prolattina.

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

Popolazione pediatrica

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^2 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. Post-chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetron sciroppo due volte al giorno per 3 giorni. Complessivamente, non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento. Il controllo completo del vomito nel giorno peggiore della chemioterapia è stato del 49% (5 mg/m^2 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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^2 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 4 mg di ondansetron sciroppo due volte al giorno per due giorni. Complessivamente, non è stata riscontrata alcuna differenza nell'incidenza o nella natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

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 post-operatorio 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 pediatrici di peso pari o inferiore a 40 kg, 4 mg per pazienti pediatrici 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 pediatrici – Risposta al trattamento nelle 24 ore

Studio	Endpoint	% di Ondansetron	% di Placebo	Valore d 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 vomito	60	47	0.004

CR = nessun episodio di emesi, di salvataggio o di ritiro dallo studio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le caratteristiche farmacocinetiche di ondansetron non sono modificate dalla somministrazione di dosi ripetute.

Assorbimento
Formulazioni orali
A seguito di somministrazione orale ondansetron viene assorbito passivamente e completamente dal tratto gastrointestinale e subisce un metabolismo di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche al picco vengono raggiunte dopo circa 1,5 ore dalla somministrazione. 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 è leggermente aumentata dalla presenza di cibo ma non è modificata dagli antiacidi.

Soluzione iniettabile
A seguito di somministrazione di ondansetron i.m. ed e.v. si ottiene un'esposizione sistemica equivalente.

Distribuzione
L'ondansetron si lega alle proteine plasmatiche in una percentuale variabile tra il 70 ed il 76%.

Formulazioni orali e soluzione iniettabile
La distribuzione e l'eliminazione di ondansetron misurata negli adulti a seguito di somministrazione orale, i.m. o e.v. è simile, con un volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 140 litri.

Metabolismo
L'ondansetron viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente mediante metabolismo epatico attraverso vie enzimatiche multiple. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (polimorfismo debrisochina) non ha effetti sulla farmacocinetica di ondansetron.

Eliminazione
L'ondansetron viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente mediante metabolismo epatico. Meno del 5% della dose assorbita viene escreto immodificato nelle urine.

Formulazioni orali e soluzione iniettabile
La distribuzione di ondansetron a seguito di somministrazione orale, i.m. o e.v. è simile, con un'emivita di eliminazione di circa 3 ore.

Speciali popolazioni di pazienti

- ***Sesso***

Formulazioni orali e soluzione iniettabile
Sono state evidenziate differenze tra i sessi nella disponibilità di ondansetron: le donne presentano un grado ed una rapidità di assorbimento maggiore a seguito di somministrazione orale e una clearance sistemica e un volume di distribuzione (adattato secondo il peso corporeo) ridotti.

- ***Bambini e adolescenti (di età compresa fra 1 mese e 17 anni)***

Formulazioni orali e soluzione iniettabile
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'ondansentron.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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.
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.

- ***Anziani***

Studi di fase I iniziale in volontari sani anziani hanno dimostrato un lieve incremento nella biodisponibilità orale ed un prolungamento dell'emivita di eliminazione, correlati all'età.
Tuttavia, l'ampia variabilità inter-soggetto ha provocato una considerevole sovrapposizione nei parametri farmacocinetici tra giovani (<65 anni) e pazienti anziani (≥ 65 anni), e non c'erano differenze di sicurezza o efficacia osservata tra pazienti con tumore giovani e anziani arruolati negli studi clinici sul CINV tali da sostenere una diversa raccomandazione di dosaggio per gli anziani.
Sulla base di più recenti concentrazioni plasmatiche ondansetron e di modelli di esposizione-risposta, un effetto maggiore sulla QTcF è previsto in pazienti ≥ 75 anni di età rispetto ai giovani adulti. Specifiche informazioni sul dosaggio sono previste per i pazienti di età maggiore di 65 anni e di età superiore ai 75 anni (vedere paragrafo 4.2).

- ***Insufficienza 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 insufficienza renale, sottoposti regolarmente ad emodialisi, ha mostrato che la farmacocinetica di ondansetron, rilevata nei periodi interdialitici, risulta sostanzialmente invariata in seguito a somministrazione e.v.

- ***Insufficienza epatica***

Formulazioni orali e soluzione iniettabile
Nei pazienti con grave insufficienza 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

Studi condotti in fase di organogenesi su ratti e conigli con dosi orali di ondansetron fino a 15 mg/kg/die e 30 mg/kg/die rispettivamente, non hanno evidenziato effetti avversi sulla gravidanza e sullo sviluppo fetale e post natale. Nei ratti la dose di 15 mg/kg/die ha determinato effetti transitori, quali midriasi e respiro affannoso, nei conigli è stata registrata una diminuzione dell'incremento del peso corporeo materno alla dose di 30 mg/kg/die.

In uno studio di tossicità dello sviluppo pre- e post-natale condotto nei ratti, gli animali gravidi hanno ricevuto dosi orali di ondansetron fino a 15 mg/kg/die dal 15esimo giorno della gravidanza fino al

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

21esimo giorno dopo la nascita. Ad eccezione di una leggera diminuzione dell'incremento del peso corporeo materno, non si sono osservati effetti significativi sulle madri e sullo sviluppo pre- e post-natale della prole, inclusa la capacità riproduttiva della prima generazione.

Uno studio nei canali ionici clonati del cuore umano ha dimostrato che l'ondansetron ha il potenziale di influenzare la ripolarizzazione a livello cardiaco tramite blocco dei canali del potassio HERG. L'impatto clinico di questa scoperta non è noto. *In vivo*, un allungamento dell'intervallo QT è stato osservato nei gatti anestetizzati dopo somministrazione per via endovenosa, ma a dosi 100 volte superiori a quelle farmacologicamente efficaci. Effetti simili non sono stati osservati in scimmie cynomolgus. Cambiamenti transitori dell'ECG sono stati segnalati nella pratica clinica (vedi paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

ZOFRAN 4 mg Compresse rivestite con film e ZOFRAN 8 mg Compresse rivestite con film: lattosio anidro, cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, magnesio stearato, ipromellosa, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E 172).

ZOFRAN 4 mg Compresse orodispersibili e ZOFRAN 8 mg Compresse orodispersibili: gelatina, mannitolo, aspartame, metile para-idrossibenzoato sodico, propile para-idrossibenzoato sodico, aroma di fragola (contiene etanolo e alcol benzilico).

ZOFRAN 4 mg/5 ml Sciroppo: acido citrico [E330], sodio citrato, sodio benzoato [E211], sorbitolo liquido (non cristallizzabile) [E420], aroma di fragola (contiene etanolo, alcol benzilico e propilene glicole), acqua purificata.

ZOFRAN 4 mg/2 ml Soluzione iniettabile e ZOFRAN 8 mg/4 ml Soluzione iniettabile: acido citrico monoidrato, sodio citrato, sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili

ZOFRAN 40 mg/20 ml Soluzione iniettabile: acido citrico monoidrato, sodio citrato, sodio cloruro, metile para-idrossibenzoato, propile para-idrossibenzoato, acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Formulazioni orali
Non pertinente.

Soluzione iniettabile
Ondansetron per uso iniettabile non deve essere somministrato, al pari di altri farmaci, nella stessa siringa o liquido infusionale, con altri principi attivi (vedere paragrafo 6.6).
Ondansetron per uso iniettabile deve essere somministrato solo nelle soluzioni infusionali raccomandate (vedere paragrafo 6.6).

6.3 Periodo di validità

ZOFRAN 4 mg Compresse rivestite con film, ZOFRAN 8 mg Compresse rivestite con film, ZOFRAN 4 mg/2 ml Soluzione iniettabile, ZOFRAN 40 mg/20 ml Soluzione iniettabile, ZOFRAN 8 mg/4 ml Soluzione iniettabile, ZOFRAN 4 mg/5 ml Sciroppo: 3 anni

ZOFRAN 4 mg Compresse orodispersibili, ZOFRAN 8 mg Compresse orodispersibili: 3 anni

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Validità dopo prima apertura o primo prelievo
ZOFRAN Soluzione iniettabile 4 mg/2 ml e 8 mg/4 ml (fiale): le fiale non contengono conservanti e devono essere usate una sola volta, iniettate o diluite immediatamente dopo l'apertura: l'eventuale soluzione rimasta deve essere eliminata.

ZOFRAN 40 mg/20 ml Soluzione iniettabile (Flacone multidose): è stato dimostrato che, dopo il primo prelievo, il prodotto, protetto dalla luce, è chimicamente e fisicamente stabile per 28 giorni a 30°C. Da un punto di vista microbiologico, è tuttavia consigliabile conservare il prodotto a 2-8°C per un massimo di 28 giorni. Condizioni di conservazione diverse o tempi di conservazione più lunghi sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

ZOFRAN 4 mg/5 ml Sciroppo non deve essere conservato in frigorifero. Conservare il flacone in posizione verticale.

ZOFRAN Soluzione iniettabile 4 mg/2 ml e 8 mg/4 ml (fiale) e 40 mg/20 ml Soluzione iniettabile (Flacone multidose): deve essere conservato ad una temperatura inferiore a 30°C e protetto dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

ZOFRAN 4 mg Compresse rivestite con film, ZOFRAN 8 mg Compresse rivestite con film: blister in alluminio/PVC/OPA; confezioni:
6 compresse da 4 mg
6 compresse da 8 mg

ZOFRAN 4 mg Compresse orodispersibili, ZOFRAN 8 mg Compresse orodispersibili: blister in alluminio – alluminio; confezioni:
6 compresse da 4 mg
6 compresse da 8 mg

ZOFRAN 4 mg/5 ml Sciroppo: flacone in vetro ambrato di Tipo III Ph. Eur. con chiusura di sicurezza a prova di bambino, contenente 50 ml di sciroppo, avente una concentrazione di ondansetron pari a 4 mg/5 ml

ZOFRAN 4 mg/2 ml Soluzione iniettabile, ZOFRAN 8 mg/4 ml Soluzione iniettabile: fiale di vetro incolore tipo I; confezioni:
1 fiala o 10 fiale da 4 mg/ 2 ml
1 fiala o 8 fiale da 8 mg/ 4 ml

ZOFRAN 40 mg/20 ml Soluzione iniettabile: flacone multidose di vetro incolore tipo I; 1 flacone multidose contenente 20 ml di una soluzione 2 mg/ml di ondansetron

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

ZOFRAN 4 mg Compresse orodispersibili e ZOFRAN 8 mg Compresse orodispersibili
Non estrarre le compresse premendo attraverso il laminato.
Togliere la pellicola di ricopertura di un blister e rimuovere delicatamente la compressa.
Porre la compressa sulla punta della lingua, dove si scioglierà in pochi istanti, quindi inghiottire.

ZOFRAN 4 mg/2 ml Soluzione Iniettabile e ZOFRAN 8 mg/4 ml Soluzione Iniettabile (confezionato in fiale, privo di conservanti)
ZOFRAN Soluzione iniettabile non deve essere sottoposto a trattamento in autoclave.

Compatibilità con le soluzioni infusionali
In accordo con le norme di buona pratica farmaceutica le soluzioni endovenose devono essere

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

preparate al momento dell'infusione.
Tuttavia la soluzione iniettabile di ondansetron senza conservanti, si è dimostrata stabile per 7 gg a temperatura ambiente (al di sotto dei 25°C) sotto luce fluorescente o in frigorifero con le seguenti soluzioni infusionali:
- Sodio cloruro per infusione endovenosa 0,9% p/v
- Soluzione glucosata 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

Gli studi di compatibilità sono stati eseguiti utilizzando sacche e set infusionali in PVC.
Si ritiene che un'adeguata stabilità dell'ondansetron sia possibile impiegando anche sacche infusionali in polietilene o flaconi di vetro tipo I.
La soluzione iniettabile senza conservanti diluita in soluzione fisiologica 0,9% p/v o in soluzione glucosata 5% p/v si è dimostrata stabile anche nelle siringhe di polipropilene.
Si ritiene pertanto che la soluzione iniettabile di ondansetron con o senza conservanti, diluita con le soluzioni infusionali compatibili sotto indicate, sia stabile anche nelle siringhe di polipropilene.
Nota: le preparazioni devono essere approntate in condizioni asettiche se sono richiesti periodi di conservazione prolungati.

Compatibilità con altri farmaci
L'ondansetron può essere somministrato per infusione venosa al dosaggio di 1 mg/ora per es. con una tasca infusionale o con una pompa a stantuffo.
La somministrazione dei seguenti farmaci è compatibile con ondansetron alle concentrazioni da 16 a 160 microgrammi/ml (es. 8 mg in 500 ml e 8 mg in 50 ml rispettivamente) utilizzando un set a Y:
- *Cisplatino*: concentrazioni sino a 0,48 mg/ml (es. 240 mg in 500 ml) somministrate in un tempo variabile da 1 a 8 ore.
- *5-Fluorouracile:* concentrazioni sino a 0,8 mg/ml (es. 2,4 g in 3 litri o 400 mg in 500 ml) somministrate con una velocità di almeno 20 ml per ora (500 ml per 24 ore).
  Concentrazioni più elevate di 5-Fluorouracile possono causare la precipitazione dell'ondansetron. La soluzione infusionale di 5-Fluorouracile può contenere sino a 0,045% p/v di Cloruro di magnesio in aggiunta agli altri eccipienti dimostratisi compatibili.
- *Carboplatino:* concentrazioni variabili da 0,18 mg/ml a 9,9 mg/ml (es. 90 mg in 500 ml fino a 990 mg in 100 ml) possono essere somministrate in un periodo variabile tra 10 minuti e 1 ora.
- *Etoposide:* concentrazioni variabili da 0,144 mg/ml a 0,25 mg/ml (es. 72 mg in 500 ml fino a 250 mg in 1 litro) possono essere somministrate in un tempo variabile tra 30 min. ed 1 ora.
- *Ceftazidima:* dosaggi variabili da 250 mg a 2000 mg ricostituiti con Acqua p.p.i., secondo quanto raccomandato dal produttore (2,5 ml per 250 mg e 10 ml per 2 g di ceftazidima), possono essere somministrati come bolo endovenoso in circa 5 minuti.
- *Ciclofosfamide:* dosaggi compresi tra 100 mg e 1 g, ricostituiti con Acqua p.p.i., 5 ml per 100 mg di ciclofosfamide, come raccomandato dal produttore, possono essere somministrati come bolo endovenoso in circa 5 minuti.
- *Doxorubicina:* dosaggi compresi tra 10 e 100 mg, ricostituiti con Acqua p.p.i., 5 ml per 10 mg di doxorubicina, come raccomandato dal produttore, possono essere somministrati come bolo endovenoso in circa 5 minuti.
- *Desametasone:* 20 mg di desametasone sodio fosfato possono essere somministrati per iniezione endovenosa lenta in 2-5 minuti utilizzando un set infusionale a Y che rilasci da 8 a 16 mg di ondansetron in circa 15 minuti, diluiti in 50-100 ml di un liquido infusionale compatibile. La compatibilità fra desametasone sodio fosfato ed ondansetron è stata dimostrata consentendo la somministrazione di questi farmaci attraverso lo stesso set a concentrazioni da 32 microgrammi/ml a 2,5 mg/ml per il desametasone sodio fosfato e da 8 microgrammi a 1 mg/ml per l'ondansetron.

ZOFRAN 40 mg/20 ml Soluzione Iniettabile (Flacone Multidose, con conservanti)
Gli studi di compatibilità sono stati eseguiti utilizzando sacche e set infusionali in PVC.
Si ritiene che un'adeguata stabilità dell'ondansetron sia possibile impiegando anche sacche infusionali in polietilene o flaconi di vetro tipo I.

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La soluzione iniettabile senza conservanti diluita in soluzione fisiologica 0,9% p/v o in soluzione glucosata 5% p/v si è dimostrata stabile anche nelle siringhe di polipropilene.
Si ritiene pertanto che la soluzione iniettabile di ondansetron con o senza conservanti, diluita con le soluzioni infusionali compatibili sotto indicate, sia stabile anche nelle siringhe di polipropilene.
Nota: le preparazioni devono essere approntate in condizioni asettiche se sono richiesti periodi di conservazione prolungati.

Compatibilità con le soluzioni infusionali
In accordo con le norme di buona pratica farmaceutica le soluzioni endovenose devono essere preparate al momento dell'infusione.
Tuttavia la soluzione iniettabile di ondansetron con conservanti, si è dimostrata stabile per 48 ore a temperatura ambiente (al di sotto dei 25°C) con le seguenti soluzioni infusionali:
- Sodio cloruro per infusione endovenosa 0,9% p/v
- Sodio cloruro per infusione endovenosa 3% p/v
- Soluzione glucosata per infusione endovenosa 5% p/v
- Sodio cloruro 0,9% p/v e soluzione glucosata per infusione endovenosa 5% p/v
- Sodio cloruro 0,45% p/v e soluzione glucosata per infusione endovenosa 5% p/v

In linea con il medicinale confezionato in fiale (prive di conservanti - vedi sopra) si ritiene che una adeguata stabilità venga mantenuta anche con le seguenti soluzioni infusionali, sebbene non siano stati eseguiti studi di compatibilità con queste soluzioni:
- 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.

Compatibilità con altri farmaci
Ondansetron, diluito con una soluzione infusionale compatibile, può essere somministrato per infusione venosa al dosaggio di 1 mg/ora, per es. con una sacca infusionale o con una pompa a stantuffo.
I seguenti farmaci possono essere co-somministrati, utilizzando un set a Y:
- *Cisplatino*: concentrazioni sino a 0,5 mg/ml (es. 250 mg in 500 ml) somministrate in un tempo variabile da 1 a 8 ore utilizzando un set infusionale a Y che rilasci concentrazioni di ondansetron da 3 a 150 microgrammi/ml (es. 1,5 mg/500 ml e 7,5 mg/50 ml rispettivamente).
- *Desametasone sodio fosfato*: 20 mg somministrati per iniezione endovenosa lenta in 2-5 minuti utilizzando un set a Y che rilasci ondansetron da 8 a 16 mg in circa 15 minuti, diluiti in 50-100 ml di un liquido infusionale compatibile.

ZOFRAN 4 mg/2 ml Soluzione iniettabile e ZOFRAN 8 mg/4 ml Soluzione iniettabile
Istruzioni per l'apertura della fiala.
Utilizzando le dita, spezzare le fiale esercitando una leggera pressione al di sopra del punto colorato o rompere il collo delle fiale in corrispondenza della linea di rottura (nuove fiale con anello di rottura).

7. Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

Novartis Farma S.p.A.
Viale Luigi Sturzo 43
20154 Milano MI
Italia

8. Numeri delle Autorizzazioni all'immissione in commercio

ZOFRAN 4 mg Compresse rivestite con film: 6 compresse	A.I.C.: 027612011
ZOFRAN 8 mg Compresse rivestite con film: 6 compresse	A.I.C.: 027612023
ZOFRAN 4 mg Compresse orodispersibili: 6 compresse	A.I.C.: 027612098
ZOFRAN 8 mg Compresse orodispersibili: 6 compresse	A.I.C.: 027612112

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ZOFRAN 4 mg/5 ml Sciroppo: flacone da 50 ml	A.I.C.: 027612086
ZOFRAN 4 mg/2 ml Soluzione iniettabile:1 fiala da 2 ml	A.I.C.: 027612035
ZOFRAN 4 mg/2ml Soluzione iniettabile: 10 fiale in vetro da 2 ml	A.I.C.: 027612163
ZOFRAN 8 mg/4 ml Soluzione iniettabile:1 fiala da 4 ml	A.I.C.: 027612047
ZOFRAN 8mg/4ml Soluzione iniettabile: 8 fiale in vetro da 4 ml	A.I.C.: 027612175
ZOFRAN 40 mg/20 ml Soluzione iniettabile: flacone da 20 ml	A.I.C.: 027612136

9. Data della prima Autorizzazione /Rinnovo dell'autorizzazione

Zofran 4 mg/2 ml Soluzione iniettabile e Zofran 8 mg/4 ml Soluzione iniettabile
Zofran 4 mg Compresse rivestite con film e Zofran 8 mg Compresse rivestite con film
Data della prima autorizzazione: 2 maggio 1991
Data del rinnovo più recente: 30 Ottobre 2008

Zofran 4 mg/5 ml Sciroppo
Data della prima autorizzazione: 12 gennaio 1998
Data del rinnovo più recente: 30 Ottobre 2008

Zofran 4 mg Compresse orodispersibili e Zofran 8 mg Compresse orodispersibili
Data della prima autorizzazione: 13 dicembre 1999
Data del rinnovo più recente: 30 Ottobre 2008

Zofran 40 mg/20 ml Soluzione iniettabile
Data della prima autorizzazione: 9 giugno 2000
Data del rinnovo più recente: 30 Ottobre 2008

10. Data di revisione del testo

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 13/09/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).