

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ONDANSETRON FIDIA 2 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 2 mg di ondansetrone.

1 fiala da 2 ml di soluzione per infusione contiene 4 mg di ondansetrone

1 fiala da 4 ml di soluzione per infusione contiene 8 mg di ondansetrone

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e radioterapia, e per la prevenzione e trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per iniezione endovenosa o, dopo diluizione, per infusione endovenosa.

Nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia

Adulti

Il potenziale emetogenico del trattamento antitumorale varia a seconda delle dosi e delle combinazioni dei regimi di chemioterapia e radioterapia utilizzati. La via di somministrazione e la dose di ondansetrone deve essere compresa nell'intervallo di 8-24 mg/giorno (non superare i 16 mg in singola dose per via endovenosa) e selezionata come sotto riportato.

Chemioterapia e radioterapia emetogena

Per i pazienti che ricevono chemioterapia o radioterapia emetogena, l'ondansetrone può essere somministrato sia per via orale sia per iniezione endovenosa.

Per la maggior parte dei pazienti che ricevono chemioterapia o radioterapia emetogena, 8 mg di ondansetrone devono essere somministrati per via endovenosa lenta o tramite una infusione endovenosa di breve durata, per 15 minuti, immediatamente prima del trattamento, seguiti da 8 mg per via orale ogni 12 ore.

Per la somministrazione orale: 8 mg 1-2 ore prima del trattamento, seguiti da 8 mg dopo 12 ore.

Come protezione contro l'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento orale con ondansetrone deve essere continuato fino a 5 giorni dopo un ciclo di trattamento. La dose di ondansetrone, raccomandata per la somministrazione orale, è di 8 mg 2 volte al giorno. Per il trattamento orale, devono essere utilizzati altri medicinali presenti nel mercato.

Chemioterapia altamente emetogena

Per pazienti che ricevono una chemioterapia altamente emetogena, ad esempio alte dosi di cisplatino, l'ondansetrone può essere dato per via endovenosa. L'ondansetrone si è dimostrato egualmente efficace nei seguenti schemi di dose durante le prime 24 ore di chemioterapia:

- una dose singola da 8 mg per via endovenosa lenta immediatamente prima del trattamento

chemioterapico.

- Una dose da 8 mg per via endovenosa lenta o per infusione endovenosa di breve durata, per 15 minuti, immediatamente prima del trattamento chemioterapico, seguita da due ulteriori iniezioni da 8 mg, per via endovenosa, a 2 - 4 ore di intervallo l'una dall'altra, oppure mediante una perfusione di 1 mg/ora fino a 24 ore.

- Una dose singola per uso endovenoso 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 infusione (vedere paragrafo 6.6) e somministrata per infusione, per almeno 15 minuti, immediatamente prima del trattamento chemioterapico. Una singola dose per via endovenosa maggiore di 16 mg non deve essere somministrata a causa dell'aumento dose-dipendente del rischio di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1).

La selezione del regime di dosaggio deve essere determinata dalla gravità della emetogenesi.

L'efficacia dell'ondansetrone nella chemioterapia altamente emetogena può essere aumentata con l'aggiunta di una dose endovenosa singola di 20 mg di desametasone sodio fosfato, somministrata prima della chemioterapia (vedere paragrafo 6.6).

Come protezione contro l'emesi ritardata o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento orale con ondansetrone deve essere continuato per un massimo di 5 giorni dopo un ciclo di trattamento. La dose di ondansetrone per la somministrazione orale è di 8 mg 2 volte al giorno. Per il trattamento orale, devono essere utilizzati altri medicinali disponibili sul mercato.

Bambini (di 2 anni di età e oltre) e adolescenti (< 18 anni)

L'esperienza nei pazienti in età pediatrica è limitata. Nei bambini con più di 2 anni, l'ondansetrone può essere somministrato come dose endovenosa singola di 5 mg/m² in 15 minuti, immediatamente prima della chemioterapia, seguita da 4 mg somministrati per via orale 12 ore più tardi. La somministrazione orale con una dose proporzionale alla superficie corporea deve essere continuata fino a 5 giorni dopo un ciclo di trattamento. I bambini con una superficie corporea totale compresa tra 0,6 e 1,2 m² devono ricevere un dosaggio di 4 mg 2 volte al giorno, mentre i bambini con una superficie corporea superiore a 1,2 m² devono ricevere 8 mg 2 volte al giorno.

Nessuna esperienza è stata acquisita nei bambini di età inferiore a 2 anni.

Pazienti anziani

Non è necessaria nessuna modifica del dosaggio né della frequenza o via di somministrazione.

Fare riferimento anche a "Popolazioni particolari".

Nausea e Vomito Post Operatorio (PONV)

Adulti

Per la prevenzione della nausea e del vomito post-operatori, l'ondansetrone può essere somministrato per via orale oppure per via endovenosa.

L'ondansetrone può essere somministrato come singola dose di 4 mg per iniezione endovenosa lenta all'induzione dell'anestesia.

Per il trattamento della nausea e del vomito post-operatori, quando si siano già instaurati, è raccomandata una singola dose di 4 mg somministrati per iniezione endovenosa lenta.

Bambini (2 anni di età e oltre) e adolescenti (< 18 anni)

Per la prevenzione della nausea e del vomito post-operatori in pazienti pediatriche sottoposti a chirurgia eseguita in anestesia generale, l'ondansetrone può essere somministrato mediante infusione endovenosa lenta alla dose di 0,1 mg/kg fino ad un massimo di 4 mg, prima, durante o dopo l'induzione dell'anestesia.

Per il trattamento della nausea e del vomito post-operatori quando si siano già instaurati, l'ondansetrone può essere somministrato per iniezione endovenosa lenta alla dose di 0,1 mg/kg fino ad una dose massima di 4 mg.

Sono disponibili dati limitati sull'uso dell'ondansetrone nella prevenzione e nel trattamento della nausea e del vomito post-operatori in bambini al di sotto dei 2 anni di età.

Pazienti anziani

L'esperienza sull'uso di ondansetrone nella prevenzione e nel trattamento della nausea e del vomito post-operatori nell'anziano è limitata.

Fare riferimento anche a "Popolazioni particolari".

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione della funzione renale

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

Pazienti con compromissione della funzione epatica

In soggetti con *compromissione della funzione epatica di grado moderato-severo*, la clearance dell'ondansetron risulta ridotta e l'emivita sierica aumentata in maniera significativa. In tali pazienti non deve essere superata la dose totale giornaliera di 8 mg.

Pazienti portatori di insufficienti capacità metaboliche ossidative della Sparteina/Debrisoquina

L'emivita di eliminazione dell'ondansetron non è modificata nei metabolizzatori lenti della Sparteina/Debrisoquina. Di conseguenza, in tali pazienti, dosi ripetute determineranno livelli di esposizione al farmaco che non differiscono da quelli della popolazione in generale. Non è quindi necessaria nessuna modifica del dosaggio o della frequenza della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Uso concomitante di apomorfina (vedi paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione)

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità in pazienti che hanno presentato ipersensibilità ad altri antagonisti selettivi del recettore 5-HT₃.

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

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

L'ipokaliemia e l'ipomagnesiemia devono essere corrette prima della somministrazione di ondansetron.

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pazienti che in cui è occorsa sindrome serotoninergica (incluse alterazione dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso concomitante di ondansetron e di altri farmaci serotoninergici (compresi inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e inibitori del reuptake della serotonina/noradrenalina (SNRI). Se il trattamento concomitante con ondansetron e altri farmaci serotoninergici è clinicamente giustificato, è consigliato un adeguato controllo del paziente.

Poiché è noto che ondansetron aumenta il tempo di transito dell'intestino crasso, i pazienti con sintomi di ostruzione intestinale sub-acute devono essere monitorati dopo la somministrazione.

Nei pazienti che hanno subito un intervento di chirurgia adenotonsillare la prevenzione della nausea e del vomito con ondansetron può mascherare un sanguinamento occulto. Di conseguenza, tali pazienti devono essere attentamente seguiti dopo la somministrazione di ondansetron.

Ondansetron Fidia 2 mg/ml soluzione per infusione contiene sodio. Ogni fiala di ondansetron soluzione per infusione (fiale da 2 e 4 ml) contiene una quantità di sodio inferiore a 1 mmole (23 mg), per cui è

sostanzialmente privo di sodio.

Popolazione Pediatrica

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

Nausea e vomito indotti da chemioterapia (CINV):

quando si calcola la dose in mg/kg e somministrando tre dosi a intervalli di 4 ore, la dose giornaliera totale sarà superiore rispetto a quando vengono somministrate una singola dose di 5 mg/m² seguita da una dose orale. L'efficacia comparativa tra questi due diversi schemi di dosaggio non è stata studiata negli studi clinici, il confronto crociato indica un'efficacia simile per entrambi gli schemi.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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, temazepan, furosemide, alfentanil, tramadolo, morfina, lidocaina, tiopentale o propofol.

Ondansetron viene metabolizzato da molteplici enzimi del citocromo epatico P-450: CYP3A4, CYP2D6 e CYP1A2. A causa della molteplicità degli enzimi metabolici in grado di metabolizzare ondansetron, l'inibizione enzimatica o la ridotta attività di un enzima (es carenza genetica di CYP2D6) sono generalmente compensate da altri enzimi e ne derivano piccole o non significative modifiche della clearance totale di ondansetron o del dosaggio richiesto.

L'utilizzo di ondansetron con farmaci che prolungano l'intervallo QT può dare luogo ad ulteriore prolungamento. L'uso concomitante di ondansetron con farmaci cardiotossici (ad es. antracicline come doxorubicina, daunorubicina o trastuzumab) può aumentare il rischio di aritmie (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pazienti con sindrome serotoninergica (inclusi alterazione dello stato mentale, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) a seguito dell'uso concomitante di ondansetron e di altri farmaci serotoninergici (compresi gli SSRI e gli SNRI). (Vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso)

Apomorfina

Sulla base di casi segnalati di ipotensione profonda e perdita di coscienza quando ondansetron è stato somministrato con apomorfina cloridrato, è controindicato l'uso concomitante di 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.

Tramadolo

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

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'ondansetron in gravidanza nella specie umana non è stata stabilita. La valutazione degli studi sperimentali nell'animale non indica effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti dello sviluppo embriofetale, sulla gestazione e sullo sviluppo peri- e post-natale.

Tuttavia, poiché gli studi nell'animale non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, l'ondansetron non deve essere somministrato in gravidanza.

Allattamento al seno

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

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

Nei tests psicomotori, ondansetron non modifica le prestazioni, né causa sedazione. In base alla farmacologia di ondansetron non è previsto alcun effetto negativo su tali attività.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono elencati qui sotto per organo, apparato/sistema e 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 ($< 1/10.000$). Gli eventi molto comune, comune e non comune sono stati generalmente determinati dai dati provenienti dagli studi clinici, considerando anche l'incidenza rilevata nel gruppo placebo. Gli eventi raro e molto raro sono stati generalmente determinati da dati provenienti dalle segnalazioni spontanee post-marketing.

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

Disturbi del sistema immunitario

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

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea.

Non comune: convulsioni, disordini del movimento (incluse reazioni extrapiramidali come le reazioni anafilattiche distoniche, crisi oculogire e discinesia).⁽¹⁾

Raro: vertigini durante la somministrazione endovenosa rapida.

Patologie dell'occhio

Raro: disturbi transitori della vista (es. offuscamento della visione) principalmente con la somministrazione endovenosa.

Molto raro: cecità transitoria in particolare durante la somministrazione endovenosa.⁽²⁾

Patologie cardiache

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

Raro: prolungamento dell'intervallo QTc (inclusa torsione di punta)

Patologie vascolari

Comune: sensazione di calore o vampate

Non comune: ipotensione

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: singhiozzo

Patologie gastrointestinali

Comune: stipsi. Sensazione localizzata di bruciore successiva all'impiego delle supposte.

Patologie epatobiliari

Non comune: alterazioni asintomatiche dei test di funzionalità epatica⁽³⁾

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: reazioni locali al sito di iniezione endovenosa¹⁾

1. Sono state osservate senza evidenza definitiva di postumi clinici persistenti.

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

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

Popolazione Pediatrica

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

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

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 Effetti indesiderati*). 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 in modo dose-dipendente. In caso di sovradosaggio è raccomandato il monitoraggio dell'ECG.

Trattamento

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antiemetici e antinausea, antagonisti della Serotonina (5-HT₃).
Codice ATC: A04AA01

L'ondansetron è un antagonista altamente selettivo dei recettori 5-HT₃ dotato di elevata potenza. Il suo preciso meccanismo d'azione, antiemetico e antinausea, non è noto. E' noto che gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare un rilascio di serotonina nell'intestino tenue che, a sua volta, mediante afferenze vagali dei recettori 5-HT₃, può dar luogo al riflesso del vomito.

L'ondansetron è in grado di inibire questo riflesso.

Anche l'attivazione delle vie afferenti vagali può causare il rilascio di 5-HT₃, a livello dell'area postrema, situata sul pavimento del IV ventricolo, e questo può stimolare il vomito attraverso un meccanismo di tipo centrale. Così, 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 5-HT₃ sui neuroni localizzati sia a livello del sistema nervoso centrale che periferico. I meccanismi di azione nella nausea e nel vomito post-operatorio non sono noti, ma si suppone possano essere meccanismi comuni a quelli della nausea e del vomito indotti da citotossici.

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

Il ruolo dell'ondansetron nel vomito indotto da oppiacei non è stato ancora stabilito.

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

non ci sono stati prolungamenti nel QTcF maggiori di 60 millisecondi. Negli intervalli PR e QRS misurati elettrograficamente non sono stati osservati cambiamenti significativi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

A seguito di somministrazione orale, l'ondansetrone è passivamente e completamente assorbito dal tratto gastrointestinale e subisce metabolismo di primo passaggio (la biodisponibilità è del 60% circa). Picchi di concentrazione plasmatica di circa 30 ng/ml sono raggiunti approssimativamente 1,5 ore dopo la somministrazione di una dose di 8 mg. Per dosi superiori agli 8 mg l'aumento della concentrazione sistemica è più che proporzionale; questo si può riflettere in una riduzione del metabolismo di primo passaggio alle dosi orali più alte. La biodisponibilità orale è leggermente aumentata dalla presenza di cibo ma non è affetta dagli antiacidi. Studi in volontari sani anziani hanno dimostrato aumenti lievi, ma clinicamente insignificanti, nella biodisponibilità orale (65%) ed un prolungamento dell'emivita ($t_{1/2}$ =5 ore) correlati all'età.

Sono state evidenziate differenze tra i sessi nella biodisponibilità dell'ondansetrone: le donne presentano una entità ed una velocità di assorbimento maggiore a seguito di somministrazione orale e una clearance sistemica ed un volume di distribuzione (riferito al peso corporeo) ridotti.

Non esistono differenze nell'emivita a seguito di somministrazione orale, intramuscolare (IM) ed endovenosa (IV), che è circa di 3 ore, e nel volume di distribuzione allo stato stazionario, che è di circa 140 litri. La somministrazione intramuscolare o endovenosa di ondansetrone comporta un'esposizione sistemica equivalente

L'infusione endovenosa di 4 mg, di durata non inferiore a 5 minuti, determina picchi di concentrazioni plasmatiche di circa 65 ng/ml.

In seguito a somministrazione intramuscolare di ondansetrone, concentrazioni plasmatiche di circa 25 ng/ml sono raggiunte entro 10 minuti dall'iniezione.

L'ondansetrone si lega alle proteine plasmatiche (70-76%). Non è stato stabilito un effetto diretto tra concentrazione plasmatica ed effetto antiemetico.

L'ondansetrone viene eliminato dalla circolazione sistemica prevalentemente mediante metabolismo epatico attraverso meccanismi enzimatici multipli. Meno del 5% della dose assorbita viene escreto immodificato nelle urine. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (polimorfismo debrisoquina) non ha effetti sulla farmacocinetica dell'ondansetrone.

Le caratteristiche farmacocinetiche dell'ondansetrone non sono modificate dalla somministrazione di dosi ripetute.

In uno studio condotto in 21 pazienti pediatrici (età 3-12 anni), sottoposti ad intervento chirurgico in anestesia generale, i valori assoluti della clearance e del volume di distribuzione dell'ondansetrone a seguito di una singola somministrazione endovenosa di 2 mg (3-7 anni) o 4 mg (8-12 anni) erano ridotti. L'ampiezza della variazione era correlata all'età: la clearance era di circa 300 ml/min all'età di 12 anni e di 100 ml/min a 3 anni. Il volume di distribuzione era di 75 litri a 12 anni e di 17 litri a 3 anni. L'impiego di una tecnica di dosaggio basata sul peso (0,1 mg/kg fino ad un massimo di 4 mg) consente di compensare queste modifiche e costituisce un metodo valido per normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

Nei pazienti con funzionalità renale alterata (clearance della creatinina compresa tra 15-60 ml/min), sia la clearance sistemica che il volume di distribuzione sono ridotti in seguito ad una somministrazione endovenosa di ondansetrone, determinando un leggero aumento dell'emivita ($t_{1/2}$ =5,4 ore), tuttavia privo di significato clinico. Uno studio in pazienti con compromissione della funzione renale di grado severo, sottoposti regolarmente ad emodialisi, ha dimostrato che la farmacocinetica dell'ondansetrone, rilevata nei periodi interdialitici, risulta essenzialmente invariata in seguito ad una somministrazione endovenosa del farmaco.

A seguito di somministrazione orale o endovenosa in pazienti con compromissione della funzione epatica di grado severo, la clearance sistemica dell'ondansetrone è marcatamente ridotta, l'emivita è prolungata ($t_{1/2}$ =15-32 ore) e una biodisponibilità orale che si avvicina al 100% dovuta al ridotto metabolismo pre-sistemico.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

L'ondansetrone e i suoi metaboliti si accumulano nel latte del ratto, il rapporto dei quantitativi tra latte e plasma è di 5:2.

Uno studio effettuato in canali ionici umani clonati ha dimostrato il potenziale dell'ondansetrone di influire sulla ripolarizzazione cardiaca tramite il blocco dei canali del potassio HERG. La rilevanza clinica di tale risultato è incerta.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato, sodio citrato diidrato, sodio cloruro, acido cloridrico 1M, soluzione di acido cloridrico 20% (v/v), soluzione di sodio idrossido 20% (m/v), Acqua p.p.i.

6.2 Incompatibilità

L'ondansetrone in soluzione per infusione non deve essere somministrato nella stessa siringa o liquido infusionale con altri medicinali.

L'ondansetrone in soluzione per infusione non deve essere miscelato con altri prodotti diversi da quelli riportati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Senza apertura della fiala: 3 anni.

Iniezione

Una volta aperto, il prodotto va usato immediatamente.

Infusione

È stato dimostrato che, dopo il primo prelievo, il prodotto è chimicamente e fisicamente stabile per un massimo di 7 giorni a 4 °C e a 25°C alle concentrazioni comprese tra 16 µg/ml e 640 µg/ml dopo diluizione con le soluzioni infusionali riportate nel paragrafo 6.6.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non è utilizzato immediatamente, le condizioni di conservazione diverse o i tempi di conservazione sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore; normalmente, è consigliabile conservare il prodotto per un periodo non superiore alle 24 ore a 2-8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non abbia avuto luogo in condizioni controllate e validate di asetticità.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Tenere la fiala nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro incolore (Tipo I) con punto di rottura colorato *one-point-cut* (OPC)

Confezioni: 5 fiale da 2 ml e 5 fiale da 4 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, per lo smaltimento.

Il prodotto è monouso. Qualsiasi residuo della soluzione va eliminato.

La soluzione per infusione di ondansetrone deve essere controllata visivamente prima dell'uso (anche dopo la diluizione). La soluzione deve essere limpida e priva di particelle.

L'ondansetrone in soluzione per infusione deve essere somministrato solo con le seguenti soluzioni infusionali:

- Sodio cloruro 0.9 % (p/v)
- Glucosio 5% (p/v)
- Mannitolo 10 % (p/v)
- Soluzione di Ringer

- Potassio cloruro 0,3 % (p/v) e sodio cloruro 0,9 % (p/v)

- Potassio cloruro 0,3 % (p/v) e Glucosio 5% (p/v)

È possibile utilizzare sacche infusionali in PVC e bottiglie in vetro Tipo I per le soluzioni. In base alle conoscenze attuali, è possibile impiegare anche sacche infusionali in polietilene.

È stato dimostrato che le diluizioni di ondansetrone in soluzione per infusione in sodio cloruro allo 0,9% p/v o in glucosio al 5% p/v sono stabili in siringhe di polipropilene. Si ritiene che l'ondansetrone in soluzione per infusione, diluito con altri fluidi compatibili per l'infusione sia stabile in siringhe di polipropilene.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

FIDIA Farmaceutici S.p.A. - Via Ponte della Fabbrica, 3/A - 35031 Abano Terme (PD)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ondansetron Fidia 2 mg/ml – 5 fiale da 2 ml: AIC 037767011/M

Ondansetron Fidia 2 mg/ml – 5 fiale da 4 ml: AIC 037767023/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

3/11/2008 – 11/08/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

13/04/2013