

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondansetrone Accord Healthcare 2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 2 mg di ondansetrone (come ondansetrone cloridrato diidrato)

Ciascuna fiala da 2 ml contiene 4 mg di ondansetrone (come ondansetrone cloridrato diidrato).

Ciascuna fiala da 4 ml contiene 8 mg di ondansetrone (come ondansetrone cloridrato diidrato).

Eccipienti con effetto noto: 1 ml di soluzione iniettabile o per infusione contiene 3,62 mg di sodio come sodio citrato, cloruro di sodio e sodio idrossido.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione

Soluzione limpida incolore

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti:

Trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e da radioterapia, prevenzione e trattamento della nausea e del vomito postoperatori (PONV).

Popolazione pediatrica:

Trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia in bambini di età \geq di 6 mesi.

Prevenzione e trattamento della nausea e del vomito postoperatori in bambini di età \geq di 1 mese.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Nausea e vomito indotti da chemioterapia e da radioterapia:

Adulti:

Il potenziale emetogeno del trattamento per il cancro varia secondo le dosi e le combinazioni dei regimi di chemioterapia e radioterapia utilizzati. La via di somministrazione e la dose di ondansetrone devono essere flessibili e comprese nel range tra 8-32 mg al giorno e selezionate come descritto di seguito:

Chemioterapia e radioterapia emetogene:

Ondansetrone può essere somministrato per via di somministrazione rettale, orale (compresse o sciroppo), endovenosa o intramuscolare .

Per la maggior parte dei pazienti sottoposti a chemioterapia o radioterapia emetogene, 8 mg di ondansetrone devono essere somministrati mediante un'iniezione intramuscolare o iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi), immediatamente prima del trattamento seguiti da 8 mg per via orale ogni dodici ore.

Per prevenire l'emesi tardiva o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento orale o rettale con l'ondansetrone deve essere continuato fino a 5 giorni dopo un ciclo di trattamento.

Chemioterapia altamente emetogena: Per i pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena, ad esempio, cisplatino ad alta dose, l'ondansetrone può essere somministrato per via orale, rettale, endovenosa o intramuscolare. L'ondansetrone è risultato ugualmente efficace alle seguenti dosi nel corso delle prime 24 ore di chemioterapia.

- Una singola dose di 8 mg mediante iniezione intramuscolare o iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi) immediatamente prima della chemioterapia.
- Una dose di 8 mg mediante iniezione intramuscolare o iniezione endovenosa lenta (non meno di 30 secondi), dosi di 8 mg a distanza di due o quattro ore, o mediante infusione costante di 1 mg/ora per un massimo di 24 ore.
- Una dose massima iniziale per uso endovenoso di 16 mg diluita in 50-100 ml di soluzione fisiologica o altro fluido compatibile per infusione (vedere paragrafo 6.6) e somministrata per infusione, per almeno 15 minuti, immediatamente prima della chemioterapia. La dose iniziale di ondansetrone può essere seguita da due dosi addizionali da 8 mg per via endovenosa (non meno di 30 secondi) o dosi intramuscolari 4 ore dopo.
- 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 scelta dello schema posologico deve essere determinata dalla gravità della prova emetogena.

L'efficacia dell'ondansetrone nella chemioterapia altamente emetogena può essere aumentata dall'aggiunta di una dose singola endovenosa di desametasone sodio fosfato, 20 mg somministrati prima della chemioterapia.

Per prevenire l'emesi tardiva o prolungata dopo le prime 24 ore, il trattamento orale o rettale con l'ondansetrone deve essere continuato fino a 5 giorni dopo un ciclo di trattamento.

Popolazione pediatrica:

CINV in bambini di età \geq di 6 mesi e adolescenti:

La dose di ondansetrone per CINV può essere calcolata in base all'area di superficie corporea (BSA, Body Surface Area) o al peso – vedere sotto. In studi clinici pediatrici, l'ondansetrone è stato dato per infusione EV diluita in 25-50 ml di soluzione fisiologica o altre soluzioni per infusione compatibili, infusi in non meno di 15 minuti.

Il dosaggio basato sul peso produce dosi totali giornaliere superiori rispetto al dosaggio basato sull'area di superficie corporea – vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

L'ondansetrone cloridrato deve essere diluito in destrosio al 5% o sodio cloruro allo 0,9% o in altro liquido per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6) ed infuso per endovenosa con un tempo non inferiore a 15 minuti.

Non sono disponibili dati forniti da studi clinici controllati sull'uso di Ondansetrone Accord Healthcare nella prevenzione CINV tardivi o prolungati. Non sono disponibili dati forniti da studi clinici controllati sull'uso di Ondansetrone Accord Healthcare per la nausea e il vomito indotti da radioterapia nei bambini.

Dosaggio basato sull'area di superficie corporea (BSA)

L'ondansetrone deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia come una singola dose endovenosa di 5 mg/m². La dose singola endovenosa non deve superare 8 mg.

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

La dose totale nelle 24 ore (somministrata come dosi suddivise) non deve superare la dose per adulti pari a 32 mg.

Tabella 1: Dosaggio basato sull'area di superficie corporea (BSA) per la chemioterapia - Bambini di età \geq di 6 mesi e adolescenti

BSA	Giorno 1 ^{a,b}	Giorni 2-6 ^b
<0,6 m ²	5 mg/m ² EV più 2 mg sciroppo dopo 12 ore	2 mg sciroppo ogni 12 ore
\geq 0,6 m ² fino a \leq 1,2 m ²	5 mg/m ² EV più 4 mg sciroppo dopo 12 ore	4 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore
>1,2 m ²	5 mg/m ² EV più 8 mg di sciroppo o compresse dopo 12 ore	8 mg di sciroppo o compresse dopo 12 ore

^a La dose endovenosa non deve superare 8 mg.

^b La dose totale giornaliera **nelle 24 ore (somministrata come dosi suddivise)** non deve superare la dose per adulti pari a 32 mg.

Nota bene: Non tutte le forme farmaceutiche possono essere disponibili.

Dosaggio basato sul peso corporeo:

Il dosaggio basato sul peso corporeo produce dosi totali giornaliere più alte rispetto al dosaggio basato sull'area di superficie corporea (BSA) – vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

L'ondansetrone deve essere somministrato immediatamente prima della chemioterapia in una singola dose endovenosa di 0,15 mg/kg. La dose singola endovenosa non deve superare 8 mg.

Altre due dosi endovenose possono essere somministrate ad intervalli di 4 ore. La somministrazione orale può iniziare 12 ore dopo e può essere continuata per un massimo di 5 giorni (Tabella 2).

La dose totale nelle 24 ore (somministrata in dosi suddivise) non deve superare la dose degli adulti di 32 mg.

Tabella 2: Dosaggio basato sul peso corporeo per la chemioterapia - Bambini di età \geq di 6 mesi e adolescenti

Peso	Giorno1 ^{a,b}	Giorni 2-6 ^b
≤ 10 kg	Fino a 3 dosi di 0,15 mg/kg EV ogni 4 ore.	2 mg sciroppo ogni 12 ore
> 10 kg	Fino a 3 dosi di 0,15 mg/kg EV ogni 4 ore.	4 mg sciroppo o compressa ogni 12 ore

^a La dose endovenosa non deve superare 8 mg.

^b La dose totale ~~giornaliera~~ nelle 24 ore (somministrata come dosi suddivise) non deve superare la dose per adulti pari a 32 mg.

Nota bene: Non tutte le forme farmaceutiche possono essere disponibili.

Anziani:

Nei pazienti dai 65 ai 74 anni di età, può essere seguito il dosaggio degli adulti. Tutte le dosi per via endovenosa devono essere diluite in 50-100 ml di soluzione fisiologica o altro fluido per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6) e infuse nell'arco di 15 minuti.

In pazienti dai 75 anni di età ed oltre, la dose iniziale per via endovenosa di Ondansetrone Accord Healthcare non deve superare gli 8 mg. Tutte le dosi per via endovenosa devono essere diluite in 50-100 ml di soluzione fisiologica o altro fluido per infusione compatibile (vedere paragrafo 6.6) e infuse nell'arco di 15 minuti. La dose iniziale di 8 mg può essere seguita da due ulteriori dosi endovenose di 8 mg, infuse nell'arco di 15 minuti e somministrate in non meno di quattro ore (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con danno renale:

non è richiesta alcuna modifica della dose giornaliera, della frequenza della dose o della via di somministrazione.

Pazienti con compromissione epatica:

Nei soggetti con compromissione moderata o grave della funzionalità epatica, la clearance dell'ondansetrone è significativamente ridotta e l'emivita sierica significativamente prolungata. In tali pazienti non deve essere superata la dose totale giornaliera di 8 mg al giorno e pertanto è raccomandata la somministrazione parenterale o orale.

Pazienti con scarso metabolismo sparteina/debrisoquina:

L'emivita di eliminazione dell'ondansetrone non è alterata nei soggetti classificati come metabolizzatori lenti di sparteina e debrisoquina. Di conseguenza, in tali pazienti dosaggi ripetuti non daranno livelli di esposizione al farmaco diversi da quelli della popolazione generale. Non sono necessarie modifiche del dosaggio giornaliero o della frequenza delle somministrazioni.

Nausea e vomito postoperatori (PONV):

Adulti:

Per la prevenzione della nausea e del vomito postoperatori (PONV): Ondansetrone può essere somministrato per via orale o mediante iniezione endovenosa o intramuscolare.

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

Per il trattamento della nausea e del vomito postoperatori (PONV): Si raccomanda una singola dose di 4 mg somministrata mediante iniezione intramuscolare o iniezione endovenosa lenta.

Popolazione pediatrica:

PONV in bambini di età \geq di 1 mese e adolescenti.

Per la prevenzione della nausea e del vomito postoperatori (PONV) nei pazienti pediatrici sottoposti a intervento chirurgico in anestesia generale, una singola dose di ondansetrone può essere somministrata mediante iniezione endovenosa lenta (durata non inferiore a 30 secondi) ad una dose di 0,1 mg/kg fino ad un massimo di 4 mg o prima o dopo l'induzione dell'anestesia.

Per il trattamento della PONV dopo intervento chirurgico nei pazienti pediatrici sottoposti ad intervento chirurgico effettuato in anestesia generale, può essere somministrata una singola dose di ondansetrone mediante iniezione endovenosa lenta (di durata non inferiore a 30 secondi) ad una dose di 0,1 mg/kg fino ad un massimo di 4 mg.

Non sono disponibili dati sull'uso di Ondansetrone Accord Healthcare nel trattamento del PONV nei bambini al di sotto dei 2 anni di età.

Anziani:

L'esperienza è limitata nell'uso dell'ondansetrone nella prevenzione e nel trattamento di nausea e vomito postoperatori (PONV) negli anziani; l'ondansetrone è tuttavia ben tollerato nei pazienti di oltre 65 anni di età che ricevono la chemioterapia.

Pazienti con danno renale:

Non sono richieste modifiche della dose giornaliera, della frequenza o della via di somministrazione.

Pazienti con compromissione epatica:

La clearance dell'ondansetrone è significativamente ridotta e l'emivita sierica è significativamente prolungata nei soggetti con compromissione epatica da moderata a grave. In questi pazienti non deve essere superata la dose totale giornaliera di 8 mg e pertanto è raccomandata la somministrazione parenterale o orale.

Pazienti con metabolismo lento della sparteina/debrisoquina:

L'emivita di eliminazione dell'ondansetrone non è modificata nei soggetti classificati come metabolizzatori lenti della sparteina e della debrisoquina. Pertanto in questi pazienti la somministrazione di dosi ripetute determina livelli di esposizione al farmaco che non differiscono da quelli della popolazione generale. Non sono quindi richieste variazioni del dosaggio giornaliero o della frequenza di somministrazione.

Modo di somministrazione

Tramite iniezione endovenosa o intramuscolare o infusione endovenosa dopo diluizione.

Per le istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

I prescrittori che intendono usare l'ondansetrone nella prevenzione della nausea ritardata o vomito associati a chemioterapia o radioterapia in adulti, adolescenti o bambini devono prendere in considerazione la pratica corrente e le linee guida appropriate.

4.3 Controindicazioni

Uso concomitante con apomorfina (vedere paragrafo 4.5).
Ipersensibilità a qualsiasi componente della preparazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità nei pazienti che hanno manifestato ipersensibilità per altri antagonisti selettivi del recettore 5HT₃.

Gli eventi respiratori devono essere trattati sintomaticamente e i clinici devono prestare particolare attenzione a questi come precursori di reazioni di ipersensibilità.

L'ondansetrone 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 ondansetrone. Evitare l'uso di ondansetrone nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo. Ondansetrone deve essere somministrato con cautela ai pazienti che hanno o che possono sviluppare un prolungamento

dell'intervallo QTc, inclusi pazienti con alterazioni elettrolitiche, insufficienza cardiaca congestizia, bradiaritmie o pazienti che assumono altri medicinali che portano al prolungamento del QT o alterazioni elettrolitiche.

L'ipokalemia e l'ipomagnesemia devono essere corrette prima della somministrazione dell'ondansetrone.

A seguito dell'uso concomitante di ondansetrone e di altri farmaci serotoninergici (compresi gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (SNRI)), vi sono state segnalazioni successive alla commercializzazione che descrivono pazienti affetti da sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari). Se il trattamento concomitante con l'ondansetrone e altri farmaci serotoninergici è clinicamente giustificato, si consiglia di tenere il paziente sotto adeguata osservazione.

Poiché è noto che l'ondansetrone aumenta il tempo di transito dell'intestino crasso, i pazienti con segni di ostruzione intestinale subacuta devono essere monitorati dopo la somministrazione.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia adenotonsillare la prevenzione della nausea e del vomito con l'ondansetrone può mascherare sanguinamento occulto. Pertanto, tali pazienti devono essere seguiti attentamente dopo la somministrazione dell'ondansetrone.

Ondansetrone per iniezione contiene 2,5 mmol (o 57,9 mg) di sodio per dose giornaliera massima di 32 mg. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Popolazione pediatrica:

I pazienti pediatrici che ricevono l'ondansetrone con agenti chemioterapici epatotossici deve essere monitorata attentamente per compromissione della funzione epatica.

CINV:

Quando si calcola la dose su una base di mg/kg e si somministrano tre dosi a intervalli di 4 ore, la dose totale giornaliera sarà superiore rispetto ad una singola dose di 5 mg/m² seguita da una dose orale. L'efficacia comparativa di questi due regimi posologici non è stata studiata in sperimentazioni cliniche. Il confronto incrociato delle sperimentazioni indica un'efficacia simile per entrambi i regimi – vedere paragrafo 5.1.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non vi è alcuna evidenza che l'ondansetrone induca o inibisca il metabolismo di altri prodotti medicinali comunemente co-somministrati con l'ondansetrone. Studi specifici hanno dimostrato che non esistono interazioni farmacocinetiche quando l'ondansetrone viene somministrato con l'alcool, temazepam..

L'ondansetrone 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 l'ondansetrone, l'inibizione enzimatica o la ridotta attività di un enzima (ad esempio deficit genetico di CYP2D6) è normalmente compensata dagli altri

enzimi e deve produrre solo un modesto o nessun significativo cambiamento della clearance totale dell'ondansetrone o della dose necessaria di ondansetrone.

Deve essere usata cautela quando l'ondansetrone viene somministrato con farmaci che prolungano l'intervallo QT e/o che causano alterazioni elettrolitiche (vedere paragrafo 4.4).

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

Farmaci serotoninergici (es. SSRIs and SNRIs):

A seguito dell'uso concomitante di ondansetrone e di altri farmaci serotoninergici (compresi gli SSRI e gli SNRI), vi sono state segnalazioni successive alla commercializzazione che descrivono pazienti affetti da sindrome serotoninergica (inclusi stato mentale alterato, instabilità autonoma e anomalie neuromuscolari) (Vedere paragrafo 4.4).

Apomorfina: Sulla base di report di profonda ipotensione e perdita di coscienza a seguito di somministrazione concomitante di ondansetrone e apomorfina cloridrato, l'uso concomitante con apomorfina è controindicato.

Fenitoina, carbamazepina e rifampicina: In pazienti trattati con potenti induttori del CYP3A4 (ad es. fenitoina, carbamazepina e rifampicina) la clearance orale dell'ondansetrone viene aumentata e le concentrazioni ematiche dell'ondansetrone diminuiscono.

Tramadol:

Dati da piccoli studi indicano che l'ondansetrone può ridurre l'effetto analgesico del tramadol.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza dell'ondansetrone per l'uso nella gravidanza umana non è stata stabilita. La valutazione degli studi sperimentali condotti sugli animali non indica effetti dannosi diretti o indiretti relativamente allo sviluppo embrionale o fetale, alla gestazione ed allo sviluppo pre e postnatale. Tuttavia, poiché gli studi sugli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, l'uso dell'ondansetrone durante la gravidanza non è consigliato.

Allattamento

I test hanno dimostrato che l'ondansetrone passa nel latte degli animali che allattano. Si raccomanda, pertanto, che le donne sottoposte a trattamento con l'ondansetrone non devono allattare al seno.

Fertilità

Non ci sono informazioni in merito agli effetti di ondansetrone sulla fertilità umana.

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

In test psicomotori l'ondansetrone non influisce negativamente sulle prestazioni e non causa sedazione. Non è previsto alcun effetto negativo su tali attività dalla farmacologia dell'ondansetrone..

4.8 Effetti indesiderati

Gli eventi avversi sono elencati sotto per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). Gli eventi molto comuni, comuni e non comuni sono stati generalmente determinati da dati di studi clinici. E' stata presa in considerazione l'incidenza sul placebo. Gli eventi rari e molto rari sono stati generalmente determinati da dati spontanei post-marketing.

Le seguenti frequenze sono stimate alle dosi standard raccomandate di ondansetrone, secondo l'indicazione e la formulazione. I profili della reazione avversa in bambini e adolescenti erano paragonabili a quelli visti negli adulti.

Disturbi del sistema immunitario

Raro: Reazioni immediate di ipersensibilità, talvolta gravi, inclusa l'anafilassi.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: Cefalea.

Non comune: Convulsioni, disturbi del movimento (incluse reazioni extrapiramidali, come reazioni distoniche, crisi oculogire e discinesia)⁽¹⁾.

Raro: Capogiri durante la somministrazione endovenosa rapida.

Patologie dell'occhio

Raro: Disturbi visivi transitori (ad es. visione offuscata) soprattutto durante la somministrazione EV rapida.

Molto raro: Cecità transitoria principalmente durante la somministrazione endovenosa⁽²⁾.

Patologie cardiache

Raro: Prolungamento del QTc (incluse Torsioni di Punta)

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

Patologie vascolari

Comune: Sensazione di calore o vampate.

Non comune: Ipotensione.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Singhiozzo.

Patologie gastrointestinali

Comune: Costipazione.

Patologie epatobiliari

Non comune: Aumenti asintomatici dei test di funzionalità epatica⁽³⁾.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: Reazioni locali nella sede dell'iniezione EV

1. Osservato senza evidenza definitiva di sequele cliniche persistenti.
2. La maggior parte dei casi di cecità segnalati si risolve spontaneamente entro 20 minuti. La maggior parte dei pazienti aveva ricevuto un agente chemioterapico che includeva cisplatino. Alcuni casi di cecità transitoria segnalati avevano un'origine corticale.
3. Questi eventi sono stati osservati comunemente in pazienti che ricevono chemioterapia con cisplatino.

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: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi e segni

Vi è una limitata esperienza di sovradosaggio da ondansetrone. Nella maggior parte dei casi i sintomi sono risultati simili a quelli già segnalati in pazienti che hanno ricevuto le dosi raccomandate (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni che sono state segnalate comprendono disturbi visivi, costipazione grave, ipotensione e un episodio vasovagale con blocco atrioventricolare transitorio di secondo grado.

L'ondansetrone prolunga l'intervallo QT in modo dose-dipendente. Si raccomanda un monitoraggio dell'ECG in caso di sovradosaggio.

In giovani bambini sono stati riportati casi coerenti con la sindrome serotoninergica in seguito a sovradosaggio orale.

Popolazione pediatrica

Sono stati segnalati casi pediatrici compatibili con la sindrome serotoninergica dopo sovradosaggio accidentale di ondansetrone per via orale (ingestione eccedente stimata 4 mg/kg) in neonati e bambini dai 12 mesi ai 2 anni di età.

Trattamento

Non vi sono antidoti specifici per l'ondansetrone, pertanto in caso di sospetto sovradosaggio si deve somministrare una terapia sintomatica e di supporto a seconda delle necessità.

Dove disponibile, deve essere richiesta un'ulteriore gestione come indicato clinicamente o come raccomandato dal centro nazionale dei veleni.

L'uso di ipecacuana per trattare il sovradosaggio con l'ondansetrone non è raccomandato, perché è improbabile che i pazienti rispondano a causa dell'azione antiemetica dell'ondansetrone stesso.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: A04 Antiemetici e antinausea

Gruppo ATC: A04AA01 Antagonisti della serotonina (5HT₃)

Meccanismo d'azione

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

Il suo preciso meccanismo d'azione, nel controllo della nausea e del vomito, non è noto. I farmaci chemioterapici e la radioterapia possono causare il rilascio dei 5HT nell'intestino tenue, scatenando il riflesso del vomito mediante attivazione delle afferenze vagali attraverso i recettori 5HT₃. L'ondansetrone blocca l'inizio di questo riflesso. Inoltre l'attivazione delle afferenze vagali può causare un rilascio di 5HT nell'area postrema, situata sul pavimento del quarto ventricolo, il che può anche favorire l'emesi attraverso un meccanismo centrale. Pertanto, l'effetto dell'ondansetrone nel trattamento della nausea e del vomito indotti da chemioterapia citotossica e da radioterapia è probabilmente dovuto all'antagonismo dei recettori 5HT₃ sui neuroni situati sia nel sistema nervoso periferico che in quello centrale.

I meccanismi d'azione nella nausea e nel vomito postoperatori non sono noti, ma esistono probabilmente percorsi comuni alla nausea e al vomito indotti da farmaci citotossici.

L'ondansetrone non altera le concentrazioni di prolattina plasmatica.

Non è stato stabilito il ruolo dell'ondansetrone nell'emesi indotta da oppiacei.

Prolungamento del QT

L'effetto di ondansetrone 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 ondansetrone 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.

Popolazione pediatrica:

CINV

L'efficacia dell'ondansetrone nel controllo dell'emesi e della nausea indotte da chemioterapia antitumorale è stata valutata in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco condotto su 415 pazienti di età compresa tra 1 e 18 anni (S3AB3006). Nei giorni della chemioterapia, i pazienti hanno ricevuto o ondansetrone 5 mg/m² endovenoso e ondansetrone 4 mg orale dopo 8-12 ore o ondansetrone 0,45 mg/kg endovenoso e placebo dopo 8-12 ore. Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetrone sciroppo due volte al giorno per 3 giorni. Il controllo completo dell'emesi nel giorno peggiore della chemioterapia è stato del 49% (5 mg/m² endovenoso e ondansetrone 4 mg orale) e 41% (0,45 mg/kg endovenoso e placebo orale). Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetrone sciroppo due volte al giorno per 3 giorni. Non c'era alcuna differenza di incidenza globale o di natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

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

73% dei pazienti quando l'ondansetrone è stato somministrato per via endovenosa ad una dose di 5mg/m² endovenoso insieme a 2-4 mg di desametasone orale

71% dei pazienti quando l'ondansetrone è stato somministrato come sciroppo ad una dose di 8 mg insieme con 2-4 mg desametasone orale. nei giorni della chemioterapia.

Dopo la chemioterapia entrambi i gruppi hanno ricevuto 4 mg di ondansetrone sciroppo due volte al giorno per 2 giorni. Non c'era alcuna differenza di incidenza globale o di natura degli eventi avversi tra i due gruppi di trattamento.

L'efficacia dell'ondansetrone in 75 bambini di età compresa tra 6 e 48 mesi è stata studiata in uno studio aperto, non comparativo, a singolo braccio (S3A40320). Tutti i bambini hanno ricevuto tre dosi di 0,15 mg/kg di ondansetrone endovenoso, somministrato 30 minuti prima dell'inizio della chemioterapia e poi dopo 4 e 8 ore dopo la prima dose. Il controllo completo dell'emesi è stato ottenuto nel 56% dei pazienti.

Un altro studio aperto, non operatorio, a singolo braccio (S3A239), ha studiato l'efficacia di una dose endovenosa di 0,15 mg/kg ondansetrone seguita da due dosi di 4 mg di ondansetrone per i bambini di età < di 12 anni e 8 mg per i bambini di età ≥ di 12 anni (numero totale di bambini n = 28). Il controllo completo dell'emesi è stato ottenuto nel 42% dei pazienti.

PONV

L'efficacia di una singola dose di ondansetrone nella prevenzione della nausea e del vomito postoperatori è stata studiata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo in 670 bambini di età compresa tra 1 e 24 mesi (età post-concezione ≥ 44 settimane, peso ≥ 3 kg). I soggetti inclusi dovevano essere sottoposti a chirurgia effettiva in condizioni di anestesia generale e avevano uno stato ASA \leq III. Una singola dose di ondansetrone 0,1 mg/kg è stata somministrata entro cinque minuti dopo l'induzione dell'anestesia. La percentuale dei soggetti che hanno avuto almeno un episodio emetico durante il periodo di accertamento di 24 ore (ITT) è risultata maggiore per i pazienti trattati con placebo rispetto a quelli che hanno ricevuto ondansetrone (28% vs. 11% $p < 0,0001$).

Quattro studi in doppio cieco, controllati verso placebo sono stati eseguiti in 1469 pazienti maschi e femmine (di età compresa tra 2 e 12 anni) sottoposti ad anestesia generale. I pazienti sono stati randomizzati a singole dosi endovenose di ondansetrone (0,1 mg/kg per pazienti pediatriche di peso uguale o inferiore a 40 kg, 4 mg per pazienti pediatriche di peso superiore a 40 kg; numero di pazienti = 735) o placebo (numero di pazienti = 734). Il farmaco oggetto dello studio è stato somministrato per almeno 30 secondi, immediatamente prima o subito dopo l'induzione dell'anestesia. L'ondansetrone ha dimostrato essere 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 della PONV nei Pazienti Pediatrici – Risposta al trattamento per oltre 24 ore

Studio	Endpoint	Ondansetrone %	Placebo %	Valore p
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	niente nausea	64	51	0,004
S3GT11	Niente emesi	60	47	0,004

CR = nessun episodio emetico, soccorso o ritiro

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale, l'ondansetrone viene assorbito passivamente e completamente dall'apparato gastrointestinale e subisce un metabolismo di primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche di picco di circa 30 ng/ml vengono raggiunte circa 1,5 ore dopo una dose di 8 mg. Per dosi superiori a 8 mg l'aumento dell'esposizione sistemica dell'ondansetrone con la dose è più grande di un aumento proporzionale; ciò può riflettere una certa riduzione nel metabolismo di primo passaggio a dosi orali più alte. La biodisponibilità, dopo la somministrazione orale, è leggermente migliorata dalla presenza di cibo, ma non è affetta dagli antiacidi.

In seguito alla somministrazione di supposte di ondansetrone, le concentrazioni plasmatiche di ondansetrone diventano rilevabili tra 15 e 60 minuti dopo la somministrazione. Le concentrazioni aumentano in modo particolarmente lineare, fino al raggiungimento del picco di concentrazione di 20-30 ng/ml, solitamente 6 ore dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche poi cadono, ma ad un ritmo più lento rispetto a quello osservato in seguito a somministrazione orale, a causa dell'assorbimento continuo di ondansetrone.

Gli studi clinici condotti in volontari anziani sani hanno dimostrato aumenti leggeri, ma clinicamente non significativi, correlati all'età sia della biodisponibilità orale (65%) che dell'emivita (cinque ore) dell'ondansetrone.

Un'infusione endovenosa di 4 mg di ondansetrone somministrata nel corso di 5 minuti produce concentrazioni plasmatiche di picco di circa 65 ng/ml. Dopo la somministrazione intramuscolare di ondansetrone, si raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco pari a circa 25 ng/ml entro 10 minuti dall'iniezione.

Distribuzione

La distribuzione dell'ondansetrone dopo la somministrazione orale, intramuscolare (IM) e endovenosa (IV) è simile con un'emivita terminale di circa 3 ore e un volume di distribuzione allo stato stazionario di circa 140 litri. Dopo la somministrazione per via intramuscolare e endovenosa di ondansetrone si ottiene un'esposizione sistemica equivalente.

L'ondansetrone non si lega altamente alle proteine (70-76%).

La biodisponibilità assoluta di ondansetrone per via rettale è circa del 60% e non è influenzata dal sesso.

Biotrasformazione

L'ondansetrone viene eliminato dalla circolazione sistemica principalmente mediante il metabolismo epatico attraverso diverse vie enzimatiche. L'assenza dell'enzima CYP2D6 (il polimorfismo della debrisoquina) non ha effetti sulla farmacocinetica dell'ondansetrone.

Eliminazione

Meno del 5% della dose assorbita viene escreto nelle urine senza subire modificazioni. L'emivita terminale è di circa 3 ore.

Le proprietà farmacocinetiche dell'ondansetrone non sono modificate con la somministrazione di dosi ripetute. L'emivita della fase di eliminazione dopo somministrazione rettale è determinata dal grado di assorbimento di ondansetrone, senza clearance sistemica ed è di circa 6 ore. Le femmine mostrano un piccolo, clinicamente non significativo, aumento del tempo di dimezzamento in confronto con i maschi.

Popolazioni speciali di pazienti

Sesso

Sono stati osservate differenze di genere nella distribuzione di ondansetrone, con le femmine che hanno un tasso superiore e esteso di assorbimento a seguito di una dose orale e una ridotta clearance sistemica e volume di distribuzione (corretto per il peso).

Bambini e adolescenti (età da 1 mese a 17 anni)

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 4 mesi (n=19) sottoposti a intervento chirurgico, la clearance normalizzata in relazione al peso è risultata del 30% circa più lenta che nei pazienti di età compresa tra 5 e 24 mesi (n=22), ma paragonabile ai pazienti di età compresa tra 3 e 12 anni. L'emivita nella popolazione di pazienti di età compresa tra 1 e 4 mesi è stata riferita in media di 6,7 ore rispetto a 2,9 ore per i pazienti nel range di età da 5 a 24 mesi e da 3 a 12 anni. Le differenze nei parametri farmacocinetici nella popolazione di pazienti da 1 a 4 mesi di età possono essere spiegate in parte dalla più alta percentuale di acqua corporea totale nei neonati e nei lattanti e da un volume più alto di distribuzione per i farmaci idrosolubili come l'ondansetrone.

Nei pazienti pediatrici di età compresa tra i 3 e i 12 anni sottoposti a intervento chirurgico elettivo in anestesia generale, i valori assoluti sia della clearance che del volume di distribuzione dell'ondansetrone sono risultati ridotti rispetto ai valori nei pazienti adulti. Entrambi i parametri sono aumentati in modo lineare con il peso ed entro i 12 anni di età, i valori sono risultati vicini a quelli nei giovani adulti. Quando la clearance e il volume di distribuzione si sono normalizzati secondo il peso corporeo, i valori per questi parametri sono risultati simili tra le diverse popolazioni dei gruppi di età. L'impiego di un dosaggio in base al peso compensa i cambiamenti correlati all'età ed è efficace per normalizzare l'esposizione sistemica nei pazienti pediatrici.

L'analisi farmacocinetica della popolazione è stata eseguita su 428 soggetti (pazienti oncologici, pazienti chirurgici e volontari sani) di età compresa tra 1 mese e 44 anni dopo somministrazione endovenosa di ondansetrone. Sulla base di quest'analisi, l'esposizione sistemica (AUC) di ondansetrone dopo somministrazione orale o endovenosa in bambini ed adolescenti è risultata paragonabile a quella osservata negli adulti, con l'eccezione dei neonati da 1 a 4 mesi di età. Il volume era correlato all'età ed era più basso negli adulti che nei neonati e nei bambini. La clearance era correlata al peso ma non all'età con l'eccezione dei neonati da 1 a 4 mesi di età. E' difficile concludere se c'è stata un'ulteriore riduzione nella clearance correlata all'età nei neonati da 1 a 4 mesi o connessa semplicemente alla variabilità dovuta al basso numero di soggetti studiati appartenenti a questo gruppo di età. Poiché i pazienti con meno di 6 mesi di età riceveranno solo una dose singola nella PONV, una riduzione della clearance non sembra avere significato clinicamente rilevante.

Anziani

Studi preliminari di Fase I su volontari sani anziani hanno mostrato una leggera diminuzione correlata all'età nella clearance e un aumento della emivita dell'ondansetrone. Tuttavia, un'ampia variabilità inter-soggetto ha comportato una considerevole sovrapposizione nei parametri di farmacocinetica tra i giovani (< 65 anni) e pazienti anziani (≥ 65 anni) e non sono state osservate differenze nella sicurezza o efficacia tra pazienti giovani ed anziani con cancro arruolati in studi clinici CINV tali da raccomandare un dosaggio diverso per gli anziani.

In base a modelli più recenti delle concentrazioni plasmatiche di ondansetrone e esposizione-risposta, si prevede un effetto maggiore sulla QTcF in pazienti ≥ 75 anni di età rispetto ai giovani adulti. Sono previste informazioni specifiche sul dosaggio endovenoso per pazienti di oltre 65 anni di età e oltre 75 anni di età (vedere paragrafo 4.2).

Danno renale

Nei pazienti con danno renale (clearance della creatinina 15-60 ml/min), sia la clearance sistemica che il volume di distribuzione sono risultati ridotti dopo la somministrazione endovenosa di ondansetrone, che produce un aumento lieve, ma non clinicamente significativo, dell'emivita di eliminazione (5,4 ore). Uno studio in pazienti affetti da grave danno renale sottoposti regolarmente a emodialisi (rilevata nei periodi interdialisi) ha dimostrato che la farmacocinetica dell'ondansetrone rimane essenzialmente invariata dopo la somministrazione endovenosa.

Compromissione epatica

Dopo la somministrazione orale, endovenosa o intramuscolare in pazienti con grave compromissione epatica, la clearance sistemica dell'ondansetrone è risultata marcatamente ridotta con emivita di eliminazione prolungata (15-32 ore) e una biodisponibilità orale quasi del 100% dovuta al ridotto metabolismo pre-sistemico. La farmacocinetica dell'ondansetrone dopo la somministrazione di una supposta non è stata valutata in pazienti con compromissione epatica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

L'ondansetrone e i suoi metaboliti si accumulano nel latte dei ratti ad un rapporto latte: plasma di 5,2:1.

Uno studio condotto sui canali ionici cardiaci umani clonati ha dimostrato che l'ondansetrone può influire sulla ripolarizzazione cardiaca attraverso il blocco dei canali del potassio HERG.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato

Sodio citrato

Cloruro di sodio

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

Acido cloridrico, concentrato (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Questo farmaco non deve essere miscelato con altri farmaci eccetto quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Confezione integra

3 anni

Iniezione

Dopo l'apertura iniziale, il farmaco deve essere utilizzato immediatamente.

Infusione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 7 giorni a 25°C e 2-8°C con le soluzioni indicate nel paragrafo 6.6.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non usato immediatamente, il tempo di conservazione in uso e le condizioni precedenti all'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono eccedere 24 ore alla temperatura di 2-8°C, a meno che la diluizione sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di temperatura particolare di conservazione.

Conservare le fiale nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiale di vetro trasparente/fiale di vetro ambrato di tipo I

2 ml:

Confezioni: Scatola contenente 10 fiale.
 Scatola contenente 5 fiale.

4 ml:

Confezioni: Scatola contenente 10 fiale.
 Scatola contenente 5 fiale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

La soluzione non deve essere sterilizzata in autoclave.

Ondansetrone Accord Healthcare deve essere miscelato solo con le soluzioni infusionali raccomandate:

Soluzione per infusione endovenosa di Cloruro di sodio 0,9% p/v, BP

Soluzione per infusione endovenosa di Glucosio 5% p/v, BP

Soluzione per infusione endovenosa di Mannitolo 10% p/v, BP

Soluzione per infusione endovenosa di Ringer

Soluzione per infusione endovenosa di Cloruro di potassio 0,3% p/v e Cloruro di sodio 0,9% p/v, BP

Soluzione per infusione endovenosa di Cloruro di potassio 0,3% p/v e Glucosio 5% p/v, BP

La stabilità di Ondansetrone Accord Healthcare dopo la diluizione con i fluidi infusionali raccomandati è stata dimostrata in concentrazioni di 0,016 mg/ml e 0,64 mg/ml.

Gli studi della compatibilità sono stati effettuati in sacche per infusione realizzate in cloruro di polivinile con set per la somministrazione in cloruro di polivinile, sacche per infusione in polietilene, flaconcini di vetro di Tipo I e siringhe di polipropilene. Le diluizioni di Ondansetrone Accord Healthcare in soluzione per iniezione mannitolo 10%, soluzione per iniezione di Ringer, soluzione per iniezione di cloruro di potassio 0,3% e cloruro di sodio 0,9%, soluzione per iniezione di cloruro di potassio 0,3% e destrosio 5%, soluzione per iniezione di cloruro di sodio 0,9% e glucosio 5% si sono dimostrate stabili in sacche per infusione in cloruro di polivinile e set per somministrazione in cloruro di polivinile, sacche per infusione in polietilene, flaconcini di vetro di Tipo I e siringhe di polipropilene.

Compatibilità con altri farmaci: Ondansetrone Accord Healthcare può essere somministrato mediante infusione endovenosa utilizzando soluzione per iniezione di cloruro di sodio 0,9% e destrosio 5% a 1 mg/ora, ad esempio da una sacca per infusione o pompa con siringa. I seguenti farmaci possono essere somministrati tramite il raccordo Y-site del set di somministrazione di Ondansetrone Accord Healthcare per concentrazioni di ondansetrone da 16 a 160 microgrammi/ml (ad esempio 8 mg/500 ml e 8 mg/50 ml rispettivamente);

Cisplatino: Concentrazioni fino a 0,48 mg/ml (ad esempio 240 mg in 500 ml) somministrate nel corso di 1-8 ore.

Carboplatino: Concentrazioni nel range tra 0,18 mg/ml e 9,9 mg/ml (ad esempio 90 mg in 500-990 mg in 100 ml), somministrate nel corso di un periodo da 10 minuti a 1 ora.

Etoposide: Concentrazioni nel range tra 0,14 mg/ml e 0,25 mg/ml (ad esempio 72 mg in 500-250 mg in 1 litro), somministrate nel corso di un periodo da 30 minuti a 1 ora.

Ceftazidima: Dosi nel range tra 250 mg e 2000 mg, ricostituite con acqua per preparazioni iniettabili BP secondo le raccomandazioni del produttore (ad esempio 2,5 ml per 250 mg e 10 ml per 2 g di ceftazidima) e somministrate mediante iniezione endovenosa in bolo nel corso di 5 minuti circa.

Ciclofosfamide: Dosi nel range tra 100 mg e 1 g, ricostituite con acqua per preparazioni iniettabili BP, 5 ml per 100 mg di ciclofosfamide, secondo le raccomandazioni del produttore e somministrate mediante iniezione endovenosa in bolo nel corso di 5 minuti circa.

Doxorubicina: Dosi nel range di 10-100 mg ricostituite con acqua per preparazioni iniettabili BP, 5 ml per 10 mg di doxorubicina, secondo le raccomandazioni del produttore e somministrate mediante iniezione endovenosa in bolo nel corso di 5 minuti circa.

Desametasone: Desametasone sodio fosfato 20 mg può essere somministrato mediante iniezione endovenosa lenta nel corso di 2-5 minuti mediante il raccordo Y-site di un set infusionale che somministra 8 o 16 mg di ondansetrone diluito in 50-100 ml di un fluido infusionale compatibile nel corso di 15 minuti circa. La compatibilità tra desametasone sodio fosfato e ondansetrone è stata dimostrata a supporto della somministrazione di questi farmaci attraverso lo stesso set di somministrazione, con il risultato di concentrazioni in linea di 32 microgrammi - 2,5 mg/ml per desametasone sodio fosfato e 8 microgrammi - 0,75 mg/ml per ondansetrone.

La soluzione deve essere esaminata visivamente prima dell'uso (anche dopo la diluizione). Solo le soluzioni limpide praticamente prive di particelle devono essere utilizzate.

Le soluzioni diluite devono essere conservate protette dalla luce. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited
Sage House,
319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

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

AIC n. 040469013 - "2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 5 fiale in vetro da 2 ml

AIC n. 040469025 - "2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 10 fiale in vetro da 2 ml

AIC n. 040469037 - "2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 5 fiale in vetro da 4 ml

AIC n. 040469049 - "2 mg/ml soluzione iniettabile o per infusione" 10 fiale in vetro da 4 ml

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

Aprile 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco