

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ondansetron Biologici Italia Laboratories 4 mg/2 ml soluzione iniettabile
Ondansetron Biologici Italia Laboratories 8 mg/4 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ondansetron Biologici Italia Laboratories 4 mg/2 ml soluzione iniettabile

Una fiala contiene:

Principio attivo: Ondansetron cloridrato biidrato 5 mg pari a ondansetron 4 mg

Ondansetron Biologici Italia Laboratories 8 mg/4 ml soluzione iniettabile

Una fiala contiene:

Principio attivo: Ondansetron cloridrato biidrato 10 mg pari a ondansetron 8 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso o intramuscolare

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Adulti

Controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia; profilassi e trattamento della nausea e del vomito post-operatori.

Bambini

Bambini di età superiore a 4 anni: controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia.

Bambini di età inferiore a 4 anni: controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale.

Bambini di età superiore a 2 anni: profilassi e trattamento della nausea e del vomito post-operatori.

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 della dose deve essere determinata dalla gravità dell'emesi.

Ondansetron Biologici Italia Laboratories può essere somministrato per iniezione endovenosa od intramuscolare.

Adulti

Trattamento iniziale

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.

La dose iniziale di Ondansetron Biologici Italia Laboratories 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 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).

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.

Bambini

Ondansetron Biologici Italia Laboratories può essere somministrato come singola iniezione endovenosa di 5 mg/m², immediatamente prima della chemioterapia, seguita da 4 mg per via orale dopo 12 ore.

La terapia orale (4mg due volte al giorno) va proseguita 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 Ondansetron Biologici Italia Laboratories 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 epatica

In soggetti con diminuzione moderata o grave della funzionalità epatica, la clearance di ondansetron risulta ridotta e l'emivita sierica aumentata in maniera significativa. In tali pazienti non deve essere superata la dose giornaliera di 8mg e pertanto è raccomandata la somministrazione delle fiale per via endovenosa od intramuscolare.

Nausea e vomito post-operatori

L'uso nell'indicazione nausea e vomito post-operatori è riservato all'impiego ospedaliero.

Adulti

Per la profilassi della nausea e del vomito post-operatori, Ondansetron Biologici Italia Laboratories può essere somministrato come singola dose di 4 mg per iniezione intramuscolare o endovenosa lenta all'induzione 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.

Bambini

Per la prevenzione e il trattamento della nausea e vomito post operatori nei pazienti pediatrici sottoposti ad intervento chirurgico in anestesia generale, ondansetron può essere somministrato tramite iniezione endovenosa lenta 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.

Anziani

L'esperienza dell'impiego di Ondansetron nella profilassi e nel trattamento della nausea e del vomito post-operatori negli anziani è limitata. Tuttavia Ondansetron 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, 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 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 delle fiale per via endovenosa od intramuscolare.

Pazienti portatori di insufficienti capacità metaboliche ossidative della Sparteina/Debrisoquina

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

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

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravidanza, allattamento (vedere paragrafo 4.6 gravidanza e allattamento)

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

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 5HT₃.

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 (vedere paragrafo 5.1)..

Inoltre, durante la fase post-marketing, sono stati riportati 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 ai pazienti che hanno o che possono sviluppare un 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. Pertanto, si deve usare cautela nei pazienti con disturbi del ritmo cardiaco o della conduzione, nei pazienti trattati con agenti anti-aritmici o betabloccanti e nei pazienti con alterazioni elettrolitiche significative.

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

In caso di reazione allergica si deve interrompere il trattamento ed istituire una terapia idonea (amine vasopressorie, antistaminici, corticosteroidi) o, in presenza di anafilassi, immediato trattamento con adrenalina e altre opportune misure di emergenza (può essere richiesto il trattamento con ossigeno, steroidi per via endovenosa; assicurarsi della pervietà delle vie aeree, anche ricorrendo, quando necessario, all'intubazione).

Vi sono state segnalazioni post-marketing di pazienti in cui è occorsa sindrome serotoninergica (incluse alterazioni 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.

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

Questo medicinale contiene 0,156 millimoli (o 3,6 mg) di sodio per ml. Da tenere in considerazione in persone che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Nei pazienti che hanno subito un intervento di chirurgia adenotonsillare la prevenzione della nausea e del vomito con l'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 (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 5mg/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 (vedere paragrafo 5.1).

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 farmacocinetiche 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 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 dar luogo ad ulteriore prolungamento. L'uso concomitante di ondansetron con farmaci cardiotoxici (es. antracicline come doxorubicina, daunorubicina o trastuzimab), con antibiotici (come eritromicina o ketoconazolo), con antiaritmici (come amiodarone) e con beta-bloccanti (come atenololo o timololo) 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 alterazioni 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 risulta aumentata e le concentrazioni di ondansetron nel plasma diminuite.

Tramadolo

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

4.6. Gravidanza e 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 sullo sviluppo embrio-fetale, 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 test 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 di seguito per organo, apparato/sistema e per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$) raro ($\geq 1/10000$ e $< 1/1000$) e molto raro ($< 1/10000$), incluse le segnalazioni isolate. Gli eventi molto comune, comune e non comune sono stati generalmente determinati sulla base dei 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 alla indicazione e alla formulazione. Il profilo degli eventi avversi nei bambini e negli adolescenti è comparabile a quello osservato negli adulti.

Disturbi del Sistema Immunitario

Raro: reazioni da ipersensibilità immediata, talvolta gravi, incluse reazioni anafilattiche

Disturbi del Sistema Nervoso

Molto comune: cefalea

Non comune: disturbi del movimento (incluse reazioni extrapiramidali come le reazioni distoniche, crisi oculogire e discinesia) senza evidenza definitiva di postumi clinici persistenti, convulsioni.

Raro: vertigini durante la somministrazione endovenosa rapida

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 ad un'origine corticale.

Patologie cardiache

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

Raro : prolungamento dell'intervallo QTc (incluso 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.

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 sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: reazioni locali al sito di iniezione endovenosa

Popolazione pediatrica

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

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/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Segni e sintomi

L'esperienza di sovradosaggio con l'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, nei casi di sospetto sovradosaggio dovrebbe essere somministrata una appropriata terapia sintomatica e di supporto.

L'uso dell'ipocacuana 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.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemetici ed antinausea - antagonisti della serotonina (5HT₃).
Codice ATC: A04AA01

Meccanismo d'azione

L'ondansetron è un antagonista altamente selettivo dei recettori 5HT₃ 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 5HT₃, 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 5HT₃ dei neuroni localizzati sia a livello del Sistema Nervoso Centrale che Periferico.

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.

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 al 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 QRT misurati elettrograficamente non sono stati osservati cambiamenti significativi.

Effetti farmacodinamici

Ondansetron non interferisce con i livelli plasmatici di prolattina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

L'infusione endovenosa di 4 mg, di durata non inferiore a 5 minuti, determina picchi di concentrazioni plasmatiche di circa 65 ng/ml. A seguito di somministrazione intramuscolare di 4 mg di ondansetron, si ottengono picchi di concentrazioni plasmatiche di circa 25 ng/ml a 10 minuti dalla somministrazione.

Distribuzione

L'ondansetron si lega alle proteine plasmatiche in una percentuale variabile tra il 70 ed il 76%. La distribuzione e l'eliminazione di ondansetron, misurata negli adulti a seguito di somministrazione i.m. ed 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 debrisoquina) 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.

La distribuzione di ondansetron a seguito di somministrazione i.m. ed e.v. è simile, con un'emivita di eliminazione di circa 3 ore.

Speciali popolazioni di pazienti

- *Sesso*

Sono state evidenziate differenze tra i sessi nella disponibilità di ondansetron: le donne presentano una clearance sistemica e un volume di distribuzione (adattato secondo il peso corporeo) ridotti.

- *Bambini*

In uno studio clinico, 51 pazienti pediatriche di età compresa tra 1 e 24 mesi hanno ricevuto sia 0,1 mg/kg sia 0,2 mg/kg di ondansetron prima di un intervento chirurgico. I pazienti di età compresa tra 1 e 4 mesi hanno avuto una clearance che normalizzata al peso corporeo era più lenta di circa il 30% rispetto a quella dei pazienti di età compresa tra 5 e 24 mesi, ma confrontabile a quella dei pazienti di età compresa tra i 3 e 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. Non è necessario aggiustare il dosaggio per i pazienti di età compresa tra 1 e 4 mesi dal momento che solamente una singola dose di ondansetron somministrata per via endovenosa è raccomandata per il trattamento della nausea e del vomito post operatori. Le differenze nei parametri farmacocinetici possono essere spiegate in parte da più elevato volume di distribuzione nella popolazione dei pazienti di età compresa tra 1 e 4 mesi.

In uno studio condotto in 21 pazienti pediatriche (età 3-12 anni), sottoposti ad intervento chirurgico in anestesia generale, i valori assoluti della clearance e del volume di distribuzione di ondansetron a seguito di una singola somministrazione endovenosa di ondansetron 2 mg (3-7 anni) o 4 mg (8-12 anni) 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 i diversi gruppi di età.

L'impiego di una tecnica di dosaggio che tenga conto del 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.

L'analisi farmacocinetica della popolazione è stata effettuata su 74 pazienti di età compresa tra 6 e 48 mesi a cui era stata somministrata per via endovenosa una dose di ondansetron pari a 0,15 mg/kg ogni 4 ore per un totale di 3 dosi per il trattamento della nausea e del vomito indotti dalla chemioterapia e su 41 pazienti di età compresa tra 1 e 24 mesi sottoposti ad intervento chirurgico a cui era stata somministrata per via endovenosa una singola dose di ondansetron pari a 0,1 mg/kg o 0,2 mg/kg. Sulla base dei parametri farmacocinetici della popolazione per i soggetti di età compresa tra 1 e 48 mesi la somministrazione di una dose di ondansetron per via endovenosa pari a 0,15 mg/kg ogni 4 ore per un totale di 3 dosi potrebbe comportare un'esposizione sistemica (AUC) confrontabile a quella osservata nei soggetti pediatrici di età compresa tra i 5 e 24 mesi sottoposti ad intervento chirurgico ed a quella, osservata in studi pediatrici precedenti, a dosaggi simili, in soggetti con cancro (di età compresa tra 4 e 18 anni) e sottoposti ad intervento chirurgico (di età compresa tra 3 e 12 anni).

- *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 (<65anni) 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 su *Nausea e vomito indotti da chemioterapia e radioterapia* 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 superiore ai 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*

Nei pazienti con grave insufficienza epatica, la clearance sistemica di ondansetron è marcatamente ridotta, l'emivita di eliminazione è prolungata (15-32 ore).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Ondansetron Biologici Italia Laboratories 4 mg/2 ml e 8 mg/4 ml soluzione iniettabile: acido citrico monoidrato, sodio citrato tribasico biidrato e sodio cloruro complessivamente corrispondenti a 0,156 millimoli (o 3,6 mg) do sodio per ml, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

L'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 "Istruzioni per l'uso").

L'ondansetron per uso iniettabile deve essere somministrato solo nelle soluzioni infusionali raccomandate (vedere paragrafo 6.6 "Istruzioni per l'uso").

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Validità dopo prima apertura o primo prelievo

Ondansetron Biologici Italia Laboratories 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.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Ondansetron Biologici Italia Laboratories soluzione iniettabile 4 mg/2 ml e 8 mg/4 ml deve essere conservato ad una temperatura non superiore a 25 °C.

Conservare il prodotto nella confezione originale per tenerlo al riparo dalla luce.

6.5. Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Contenitore primario: fiale in vetro neutro incolore di I classe idrolitica.

Confezioni:

- ✓ 4 mg/2 ml: 1 fiala
- ✓ 4 mg/2 ml: 5 fiale
- ✓ 8 mg/4 ml: 1 fiala
- ✓ 8 mg/4 ml: 5 fiale

6.6. Istruzioni per l'uso

Ondansetron soluzione iniettabile non deve essere sottoposto a trattamento in autoclave. 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 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 diluita con le soluzioni infusionali compatibili di seguito 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 si è dimostrata stabile per 7 giorni 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

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 8 o 32 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.

Istruzione per l'apertura della fiala

La fiala è a prerottura; non occorre limetta.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Biologici Italia Laboratories S.r.L., Via F. Serpero, 2 - 20060 Masate (MI)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Confezione da 4 mg/2 ml 1 fiala: AIC n° 038515019

Confezione da 4 mg/2 ml 5 fiale: AIC n° 038515021

Confezione da 8 mg/4 ml 1 fiala: AIC n° 038515033

Confezione da 8 mg/4 ml 5 fiale: AIC n° 038515045

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE:

Data della prima autorizzazione: 17 marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco