

Istruzione Operativa per l'allestimento di Ondansetron liquido per uso orale

(4 mg/5 mL in flacone da 50 mL)

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente istruzione operativa -redatta da SIFAP e Area Scientifico-culturale Galenica SIFO -approvata da SIFAP e SIFO, riguarda l'allestimento di soluzioni/sospensioni per uso orale a base di Ondansetron, da allestire in caso di carenza del medicinale di origine industriale. L'allestimento del preparato deve avvenire presso il laboratorio della farmacia, nel rispetto delle NBP.

L'Ondansetron è un antagonista potente e altamente selettivo dei recettori 5-HT₃.

Il suo esatto meccanismo d'azione, nel controllo della nausea e del vomito, non è noto. Gli agenti chemioterapici e la radioterapia possono causare un rilascio di 5-HT nell'intestino tenue scatenando il riflesso del vomito mediante l'attivazione di afferenze vagali tramite i ricettori 5-HT₃. 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.

CARATTERISTICHE

L'Ondansetron cloridrato è una polvere cristallina bianca o quasi bianca oppure incolore. È solubile in acqua e in soluzioni di Sodio Cloruro allo 0,9%.

3. PRODOTTI IN COMMERCIO

Lo sciroppo in commercio contiene 0.8 mg di Ondansetron per 1 mL (4 mg/5 mL).

Negli adulti, è indicato:

- per il controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia antitumorale e dalla radioterapia (RINV) alla dose abituale di 10 mL (8 mg) 2 ore prima del trattamento;
- per la profilassi e il trattamento della nausea e del vomito post-operatori (PONV) (uso ospedaliero).

Nella popolazione pediatrica è indicato:

- nel controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia (CINV) nei bambini di età maggiore o uguale a 6 mesi il dosaggio può essere calcolato in base alla superficie corporea (BSA) o in base al peso;
- per la prevenzione ed il trattamento del PONV nei bambini di età maggiore o uguale ad 1 mese.

Dosaggio per chemioterapia in base alla BSA - Bambini di età \geq 6 mesi e adolescenti

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

^(a)La dose endovenosa non deve superare gli 8 mg

^(b)La dose totale giornaliera non deve superare la dose per adulti di 32 mg

L'ondansetron è presente, ai sensi della Legge 648/1996, nella lista dei farmaci pediatrici ad uso consolidato nelle cure palliative (uso off-label) per il controllo della nausea e del vomito in corso di terapia con oppioidi in pazienti di età > 6 mesi.

Eccipienti con effetti noti nel prodotto con AIC:

Zofran Sciroppo: **sodio benzoato [E211], sorbitolo soluzione [E420]**.

4. FORMULAZIONE

Forma farmaceutica: Sciroppo orale Ondansetron (4 mg/5 mL)

Composizione quali-quantitativa

Ingredienti	quantità
Ondansetron	0,04 g
Acqua purificata	5 mL
Acido Citrico 5%	1,2 mL
Sciroppo semplice	q.b. 50 mL

Metodo di preparazione nel caso di utilizzo di materia prima di grado farmaceutico (soluzione ad uso orale)

- pesare e misurare accuratamente ogni ingrediente;
- disperdere la polvere in acqua e mescolare fino a completa dissoluzione;
- porre il tutto in un cilindro e aggiungere 40 mL circa di sciroppo semplice;
- misurare il pH e se necessario aggiustarlo con una soluzione di acido citrico 5% fino ad ottenere un pH compreso tra 3,6 e 4,6;
- portare al volume finale di 50 mL con sciroppo semplice e confezionare in contenitori di vetro ambrato;
- etichettare secondo il punto 6.

Metodo di preparazione in caso di utilizzo di compresse da 8mg (sospensione ad uso orale)

- tritare finemente le compresse necessarie (5 cpr da 8 mg per 50 mL di sospensione orale 0.8 mg/mL), mettere la polvere in un becker, aggiungere l'acqua purificata e porre il tutto sotto blanda agitazione magnetica per 10 minuti;
- travasare il tutto in un cilindro e aggiungere 40 mL circa di sciroppo semplice;
- misurare il pH e se necessario aggiustarlo con una soluzione di acido citrico 5% fino ad ottenere un pH compreso tra 3,6 e 4,6;
- portare al volume finale di 50 mL con sciroppo semplice e confezionare in contenitore di vetro ambrato;
- etichettare secondo il punto 6.

5. CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- Controllo dell'aspetto
- Controllo del pH
- Controllo del confezionamento in particolare della sua tenuta

- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta
- Controllo della ridispersibilità delle fasi

6. CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA

I preparati a base di Ondansetron devono essere conservati a temperatura compresa tra 2-8°C in contenitori di vetro ambrato preferibilmente con tappo e sottotappo in polietilene.

In etichetta: **Conservare tra 2-8°C. Una volta aperto conservare tra 2-8°C per 14 giorni. Agitare bene prima dell'uso.**

Etichettare secondo NBP, paragrafo 9, pag. 1422. Dove si prevede anche: “dettagliate istruzioni e eventuali precauzioni per il corretto uso e conservazione, l’indicazione e, se del caso, le modalità di eliminazione dei contenitori e del contenuto non utilizzato. In mancanza di spazio, le indicazioni potranno essere riportate su un’etichetta aggiuntiva applicata al contenitore o, qualora ciò non fosse possibile, fornite su un foglio opportunamente allegato al contenitore stesso, anche ricorrendo all’uso di pittogrammi”.

7. STABILITÀ DEL PREPARATO

Massimo 30 giorni tra 2-8°C. Una volta aperto 14 giorni tra 2-8°C. Nel caso in cui vengano utilizzati agenti conservanti la stabilità è di massimo 42 giorni tra 2-8°C. Una volta aperto 30 giorni tra 2-8°C. Il farmacista può valutare per l’allestimento del preparato liquido ad uso orale contenente Ondansetron l’impiego di “basi pronte” o altre analoghe; in questo caso assegna la data ultima di utilizzazione anche in base a indicazioni e/o studi di stabilità forniti dal produttore stesso e procede con i controlli sul prodotto finito previsti al punto 5.

8. REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE

Regime di dispensazione: ricetta ripetibile in base al p.to 24 della Tabella N. 4 della FU XII edizione. (Allestito come Magistrale applicare la Tariffa Nazionale dei Medicinali - TNM prezzo scorporato in etichetta).

Medicinale -secondo la Legge 648/96- per un uso consolidato supportato da dati di letteratura per il controllo della nausea e del vomito in corso di terapia con oppioidi in pazienti in cure palliative in età > 6 mesi.

Bibliografia:

- Boletín informativo grupo de Farmacotecnia de la SEFH. Período de validez y caducidad de formas farmacéuticas no estériles orales líquidas. Volumen 4. Nº 1 Enero - Abril 2015.
- Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Junio 2014
- Williams CL, Sanders PL, Laizure SC, Stevens RC, Fox JL, Hak LF. Stability of ondansetron hydrochloride in syrups comounded from tablets. AJHP 1994;51:806-8
- Graham CL, Dukes GE, Fox JL, Kao CF, Hak LJ. Stability of ondansetron hydrochloride injection in extemporaneously prepared oral solutions. Am J Hosp Pharm 1993; 50: 106-8.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. [fecha de acceso Julio 2017]. Disponible en: www.uptodate.com
- Trissels Stability of compounded formulations. 5th ed. 2012.
- Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso Julio 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72388/FichaTecnica_72388.html.pdf
- SyrSpend SF PH4- Fagron
- Zofran Sciroppo 4mg/5mL Riassunto delle Caratteristiche del prodotto
- ALLEGATO P10 - Novembre 2018 Farmaci con suo consolidato nelle cure palliativa (fase di terminalità) in pediatria per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio
https://www.aifa.gov.it/documents/20142/906072/AIIP10_cure_palliative_pediatria_nov2018.pdf