



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ  
ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ  
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ  
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός  
www.eof.gr

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων  
Πληροφορίες: Ε. ΧΑΝΤΖΗ  
Τηλέφωνο: 210-6507200

ΑΘΗΝΑ, 20-7-09  
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 54131

### ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

#### ΘΕΜΑ:

περιέχουν δραστικό συστατικό ONDANSETRON

Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις της κοινής Υπουργικής Απόφασης ΔΥΓ3 (α) 83657/2005 "Περί εναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων, που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση",
- β) Την υπ' αριθμ.: 8673/2/29-1-2009 Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.253/13-2-2009) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ"
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-95/20-3-09

### Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

1. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν δραστικό συστατικό ONDANSETRON ορίζεται ως εξής:

#### ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

##### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

##### 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

**Ondansetron ενέσιμο διάλυμα 4mg/2ml:** για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση.

**Ondansetron ενέσιμο διάλυμα 8mg/4ml:** για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση.

**Ondansetron ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες 4mg/2ml:** για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση.

**Ondansetron ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες 8mg/4ml:** για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση.

**Ondansetron δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 4mg:**

**Ondansetron δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 8mg:**

**Ondansetron δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 24mg:**

**Ondansetron επιγλώσσια δισκία 4mg:**

**Ondansetron επιγλώσσια δισκία 8mg:**

**Ondansetron υπόθετα 16mg:**

**Ondansetron σιρόπι 4mg/5ml:**

### **3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο  
Επιγλώσσια δισκία  
Ενέσιμο διάλυμα  
Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα  
Υπόθετα  
Σιρόπι

### **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

#### **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Τα Ondansetron ενέσιμο, δισκία, σιρόπι και υπόθετα ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Τα Ondansetron ενέσιμο, δισκία και σιρόπι ενδείκνυνται επίσης για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου.

#### **4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Από το στόμα, το ορθό, ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά.

Το επιγλώσσιο δισκίο τοποθετείται πάνω στη γλώσσα, όπου θα διαλυθεί μέσα σε δευτερόλεπτα και μετά ο ασθενής πρέπει να καταπεί.

Οι προγεμισμένες σύριγγες του ενεσίμου δεν είναι διαβαθμισμένες. Επομένως πρέπει να χορηγείται ολόκληρο το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας ώστε να διασφαλισθεί η λήψη της σωστής δόσης του ondansetron. Άτομα για τα οποία απαιτούνται δόσεις διαφορετικές των 4 mg ή των πολλαπλάσιων δεν πρέπει να χρησιμοποιούν τις προγεμισμένες σύριγγες.

#### **Ναυτία και έμετος που προκαλούνται από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία:**

Ενήλικοι: Το εμετογόνο δυναμικό της θεραπείας του καρκίνου ποικίλλει ανάλογα με τα δοσολογικά σχήματα και τους συνδυασμούς που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Το Ondansetron χορηγείται εκτός από τον στόματος ενδομυϊκά και ενδοφλέβια και δια του ορθού, γεγονός που επιτρέπει ευελιξία στον τρόπο χορήγησης και δοσολογίας.

Η δοσολογία του Ondansetron ενέσιμο κυμαίνεται από 8-32 mg ημερησίως και επιλέγεται όπως αναφέρεται παρακάτω.

**Ήπια εμετογόνος χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία:**

Για ασθενείς που χρησιμοποιούν εμετογόνο χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, το Ondansetron μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε από το στόμα (ως δισκία ή σιρόπι) είτε δια του ορθού είτε με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση.

Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι 8 mg 1-2 ώρες αμέσως πριν από τη θεραπεία.

Η συνιστώμενη δόση των υπόθετων Ondansetron είναι ένα υπόθετο 16 mg 1-2 ώρες πριν από τη θεραπεία.

Η συνιστώμενη ενέσιμη δόση του Ondansetron είναι 8 mg και χορηγείται σε βραδεία ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση αμέσως πριν από τη θεραπεία.

Για την προφύλαξη από καθυστερημένο ή παρατεταμένο έμετο μετά τις πρώτες 24 ώρες, το Ondansetron πρέπει να συνεχίζεται με χορήγηση από το στόμα με το θεραπευτικό σχήμα 8 mg κάθε 12 ώρες για 5 το πολύ ημέρες ή δια του ορθού με ένα υπόθετο Ondansetron 16 mg ημερησίως για 5 το πολύ ημέρες.

**Έντονα εμετογόνος χημειοθεραπεία:**

Για ασθενείς που χρησιμοποιούν έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία, π.χ. υψηλή δόση σισπλατίνης, το Ondansetron μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε από του στόματος είτε δια του ορθού είτε με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση.

Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι 24 mg συγχρησιμοποιούμενα με 12 mg από του στόματος dexamethasone sodium phosphate 1-2 ώρες πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Μία δόση των 8mg Ondansetron μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση αμέσως πριν από τη χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη είτε από 8 mg κάθε 2-4 ώρες, για 2 ακόμη δόσεις ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά, είτε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1mg/ώρα για 24 το πολύ ώρες.

Εναλλακτικά 32 mg με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών ή από το ορθό 1 υπόθετο 16 mg, 1-2 ώρες πριν από τη θεραπεία.

Δόσεις μεγαλύτερες από 8 mg και έως 32 mg Ondansetron χορηγούνται μόνον ενδοφλέβια διαλυόμενες σε 50 – 100 ml φυσιολογικού ορού ή σε άλλο συμβατό υγρό για έγχυση (βλέπε Οδηγίες χρήσης/χειρισμού) σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών.

Η επιλογή του δοσολογικού σχήματος πρέπει να προσδιορίζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της αναμενόμενης εμετογόνου ανταπόκρισης.

Η αποτελεσματικότητα του Ondansetron σε έντονα εμετογόνο χημειοθεραπεία είναι δυνατόν να αυξηθεί με τη χορήγηση μίας ενδοφλέβιας δόσης 20 mg δεξαμεθαζόνης νατριοφωσφορικής πριν από τη χημειοθεραπεία.

Για την προφύλαξη από καθυστερημένο ή παρατεταμένο έμετο μετά τις πρώτες 24 ώρες, το Ondansetron πρέπει να συνεχίζεται με χορήγηση από το στόμα, με το θεραπευτικό σχήμα 8mg κάθε 12 ώρες για 5 το πολύ ημέρες ή από το ορθό με συνιστώμενη δόση ένα υπόθετο Ondansetron των 16 mg ημερησίως, για 5 το πολύ ημέρες.

**Παιδιά:** Το Ondansetron χορηγείται σε βραδεία ενδοφλέβια ένεση των 5mg/m<sup>2</sup> ή με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με διάρκεια εγχύσεως τουλάχιστον 15 λεπτά, αμέσως πριν αρχίσει η χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη στη συνέχεια από 4mg από το στόμα κάθε 12 ώρες, για 5 το πολύ ημέρες.

Η χρήση των υποθέτων Ondansetron δεν συνιστάται στα παιδιά.

**Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Το Ondansetron είναι καλά ανεκτό σε ασθενείς άνω των 65 ετών με αποτέλεσμα να μη χρειάζεται να μεταβληθεί η δοσολογία, η συχνότητα της δοσολογίας και η οδός χορήγησης.

**Μετεγχειρητική ναυτία και έμετος:**

**Ενήλικοι:** Για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου μετεγχειρητικά, το Ondansetron μπορεί να χορηγηθεί είτε από το στόμα (δισκία ή σιρόπι) είτε με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση.

Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι 16 mg, τα οποία χορηγούνται μία ώρα πριν την αναισθησία ή 8 mg μία ώρα πριν την αναισθησία ακολουθούμενα από 8 mg σε διαστήματα 8 ωρών για 2 ακόμη δόσεις.

Εναλλακτικά, Ondansetron ενέσιμο, σε μία δόση των 4 mg με βραδεία ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία.

Για τη θεραπεία της εγκατασταθείσης μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου, συνιστάται η χορήγηση μίας δόσης των 4 mg με βραδεία ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση.

**Παιδιά άνω των 2 ετών:** Για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου μετεγχειρητικά σε παιδιά που έχουν χειρουργηθεί μετά από γενική αναισθησία, το Ondansetron μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε δόση 0,1 mg/kg βάρους σώματος με μέγιστη δόση 4mg είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια είτε μετά την εισαγωγή στην αναισθησία.

Για τη θεραπεία της εγκατασταθείσης μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου στα παιδιά, το Ondansetron μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε δόση 0,1 mg/kg βάρους σώματος με μέγιστη δόση 4mg.

Η χρήση των από του στόματος μορφών για αυτήν την ένδειξη στα παιδιά δεν συνιστάται.

Η χρήση των υποθέτων στα παιδιά δεν συνιστάται.

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Ondansetron σε παιδιά 2 ετών και κάτω.

**Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Η εμπειρία είναι περιορισμένη στη χρήση του Ondansetron για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου στους ηλικιωμένους, εν τούτοις το Ondansetron είναι καλά ανεκτό σε ασθενείς άνω των 65 ετών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία.

**Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια:** Δεν χρειάζεται να μεταβληθεί η ημερήσια δοσολογία, η συχνότητα της δοσολογίας ή η οδός χορήγησης.

**Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια:** Σε άτομα με μέση ή σοβαρή ανεπάρκεια της ηπατικής λειτουργίας, η κάθαρση του Ondansetron μειώνεται σημαντικά και ο χρόνος υποδιπλασιασμού στον ορό του αίματος παρατείνεται σημαντικά. Σ' αυτούς τους ασθενείς η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg και γι' αυτό συνιστάται η ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση.

**Ασθενείς με μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού σπαρτεΐνης/debrisoquine:** Σε άτομα που θεωρούνται ότι έχουν πτωχό μεταβολισμό σπαρτεΐνης και debrisoquine, ο χρόνος υποδιπλασιασμού του ondansetron δεν μεταβάλλεται. Συνεπώς σ' αυτούς τους ασθενείς, επαναλαμβανόμενες δόσεις επιτυγχάνουν στον ορό του αίματος ίδιες στάθμες με τις



αντίστοιχες του γενικού πληθυσμού. Δεν χρειάζεται αλλαγή της ημερήσιας δοσολογίας και της συχνότητας της δοσολογίας.

#### 4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος.

#### 4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει υπερευαισθησία σε άλλους ανταγωνιστές των 5HT<sub>3</sub> υποδοχέων.

Πολύ—σπάνια και—κυρίως με ενδοφλέβια χορηγούμενο ondansetron, έχουν αναφερθεί παροδικές ΗΚΓ μεταβολές περιλαμβανομένης της επιμήκυνσης του QT διαστήματος.

Επειδή το ondansetron αυξάνει το χρόνο διάβασης στο παχύ έντερο, οι ασθενείς με συμπτώματα υποξείας εντερικής απόφραξης θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγησή του.

Το Ondansetron επιγλώσσια δισκία περιέχει ασπαρτάμη και γι αυτό θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με φαινυλκετονουρία.

Το επιστόμιο του Ondansetron ενέσιμο σε προγεμισμένες σύριγγες περιέχει ξηρό φυσικό λάστιχο latex το οποίο είναι δυνατόν δυνητικά να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις σε άτομα ευαίσθητα στο latex.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι το ondansetron προκαλεί ή αναστέλλει το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων που συνήθως χορηγούνται μαζί του. Ειδικές μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το ondansetron χορηγείται με αλκοόλη, τεμαζεπάμη, φουροσεμίδη, τραμαδόλη και προποφόλη.

Το ondansetron μεταβολίζεται από διάφορα ηπατικά ένζυμα του κυτοχρώματος P-450: CYP3A4, CYP2D6 και CYP1A2. Λόγω της ποικιλότητας των μεταβολικών ενζύμων που είναι ικανά να μεταβολίσουν το ondansetron, η αναστολή ενός ενζύμου ή η μειωμένη δραστηριότητα ενός ενζύμου (π.χ. γενετική έλλειψη CYP2D6) συνήθως αντισταθμίζεται από άλλα ένζυμα και πρέπει να οδηγεί σε μικρή ή ασήμαντη μεταβολή της συνολικής κάθαρσης του ondansetron ή της απαιτούμενης δόσης.

##### Φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και ριφαμπικίνη

Σε ασθενείς που χορηγούνται ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (δηλ. φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και ριφαμπικίνη), η από του στόματος κάθαρση του ondansetron αυξήθηκε και οι συγκεντρώσεις του ondansetron στο αίμα μειώθηκαν.

##### Τραμαδόλη

Στοιχεία από μικρές μελέτες δείχνουν ότι το ondansetron μπορεί να μειώσει την αναλγητική δράση της τραμαδόλης.

#### 4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση: Το ondansetron δεν είναι τερατογόνο στα ζώα. Η ασφάλεια χρήσης του ondansetron κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει τεκμηριωθεί. Αξιολόγηση των πειραματικών μελετών με ζώα δεν δείχνει άμεσα ή έμμεσα επιβλαβείς δράσεις σχετικά με την ανάπτυξη του εμβρύου, την πορεία της εγκυμοσύνης και την περιγενετική και μετεμβρυϊκή ανάπτυξη. Πάντως καθώς οι μελέτες με πειραματόζωα δεν προβλέπουν πάντα την ανταπόκριση στον άνθρωπο, η χρήση του ondansetron στην εγκυμοσύνη δεν ενδείκνυται.

Γαλουχία: Δοκιμασίες έχουν δείξει ότι το ondansetron απεκκρίνεται στο γάλα των ζώων. Γι' αυτό συνιστάται οι μητέρες που λαμβάνουν ondansetron να μη θηλάζουν τα βρέφη τους.

#### 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Σε ψυχοκινητικές δοκιμασίες το ondansetron δεν μειώνει την ικανότητα εκτέλεσης εργασιών ούτε ασκεί καταπραϊντική ενέργεια.

#### 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  και  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1000$  και  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  και  $< 1/1000$ ) και πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών. Οι πολύ συχνές, οι συχνές και οι όχι συχνές καταστάσεις γενικά υπολογίστηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Η συχνότητα εμφάνισης στο εικονικό φάρμακο έχει ληφθεί υπόψη. Οι σπάνιες και οι πολύ σπάνιες καταστάσεις γενικά υπολογίστηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Οι ακόλουθες συχνότητες υπολογίστηκαν στις κανονικές συνιστώμενες δόσεις του ondansetron σύμφωνα με την ένδειξη και τη φαρμακοτεχνική μορφή.

##### Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Άμεσες αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μερικές φορές σοβαρές, περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας.

##### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Όχι συχνές: Επιληπτικοί σπασμοί, κινητικές διαταραχές (περιλαμβανομένων των εξωπυραμδικών αντιδράσεων όπως βολβοστροφικές κρίσεις/δυστονικές αντιδράσεις και δυσκινησία έχουν παρατηρηθεί χωρίς οριστικά στοιχεία παράτασης των κλινικών συμπτωμάτων Κατάθλιψη.

Σπάνιες: Ζάλη κατά τη διάρκεια γρήγορης ενδοφλέβιας χορήγησης

##### Οφθαλμικές διαταραχές

Σπάνιες: Παροδικές οπτικές διαταραχές (π.χ. θάμβος οράσεως) κυρίως κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας χορήγησης

Πολύ σπάνιες: Παροδική τύφλωση κυρίως κατά την ενδοφλέβια χορήγηση.

Η πλειονότητα των αναφερθέντων περιστατικών τύφλωσης επανήλθε εντός 20 λεπτών. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν λάβει χημειοθεραπευτικούς παράγοντες οι οποίοι περιείχαν σισπλατίνη. Μερικές περιπτώσεις παροδικής τύφλωσης αναφέρθηκαν να είναι φλοιώδους προέλευσης.

##### Καρδιακές διαταραχές<sup>3</sup>

Όχι συχνές: Αρρυθμίες, πόνος στο θώρακα με ή χωρίς κατάσπαση του ST τμήματος, βραδυκαρδία.

##### Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: Αίσθηση θερμότητας ή έξαψης.

Όχι συχνές: Υπόταση.

**Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου**  
Όχι συχνές: Λόξυγκας.

**Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος**  
Συχνές: Δυσκοιλιότητα.

Τοπικό αίσθημα καύσου μετά από εφαρμογή του υπόθετου.

**Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων**  
Όχι συχνές: Ασυμπτωματικές αυξήσεις στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας<sup>#</sup>.

<sup>#</sup>Οι καταστάσεις αυτές παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που ελάμβαναν χημειοθεραπεία με σισπλατίνη

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης**  
Συχνές: Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ενδοφλέβιας χορήγησης.

#### 4.9 Υπερδοσολογία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υπερβολική λήψη ondansetron. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα ήταν παρόμοια με αυτά που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Δύο ασθενείς που έλαβαν αντίστοιχα 84 mg και 145 mg ενδοφλέβια ανέφεραν μόνο ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν απαιτήσαν δραστική αντιμετώπιση θεραπείας. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το ondansetron, επομένως, σε περιπτώσεις υποψίας υπερβολικής λήψης, πρέπει να γίνεται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία.

Η χρήση καθώς οι ασθενείς μάλλον δεν πρόκειται να ανταποκριθούν λόγω της αντιεμετικής δράσης του ίδιου του Ondansetron.

### 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Το ondansetron είναι ένας ισχυρός και εξαιρετικά εκλεκτικός ανταγωνιστής των 5HT<sub>3</sub>-υποδοχέων. Ο ακριβής τρόπος δράσης του στον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου δεν είναι γνωστός. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και η ακτινοθεραπεία μπορεί να προκαλέσουν απελευθέρωση της ουσίας 5-υδροξυτρυπταμίνης (5HT) στο λεπτό έντερο δι' ενεργοποίησης των απαγωγών ινών του παρασυμπαθητικού δια μέσου των 5HT<sub>3</sub>-υποδοχέων. Το ondansetron δεσμεύει την έναρξη αυτού του αντανακλαστικού. Ενεργοποίηση των απαγωγών παρασυμπαθητικών ινών μπορεί επίσης να προκαλέσει απελευθέρωση της 5-υδροξυτρυπταμίνης στην οπίσθια περιοχή η οποία βρίσκεται στη βάση της τέταρτης κοιλίας του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα να προάγει την έμεση μέσω ενός κεντρικού μηχανισμού. Έτσι η δράση του ondansetron στην αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου, που προκαλούνται από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία οφείλεται στον ανταγωνισμό των 5HT<sub>3</sub> υποδοχέων στους νευρώνες που βρίσκονται τόσο στο περιφερικό όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι μηχανισμοί δράσης στη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο δεν είναι γνωστοί, αλλά είναι πιθανό ο τρόπος δράσης να είναι κοινός με τη ναυτία και τον έμετο που προκαλούνται από την κυτταροτοξική θεραπεία.



Η δράση του ondansetron στον έμετο που προκαλείται από τα οποιοιδή δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

Το ondansetron δεν μεταβάλλει τις πυκνότητες της προλακτίνης στο πλάσμα.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την από του στόματος χορήγηση του ondansetron η απορρόφηση είναι ταχεία με τις μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα 26,2 ng/ml για τους άνδρες και 42,72 ng/ml για τις γυναίκες μετά από περίπου 2 και 1,7 ώρες αντίστοιχα μετά από εφάπαξ δόση 8mg και απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα περίπου 56%. Μετά την από του στόματος χορήγηση εφάπαξ δόσης 24 mg ondansetron η μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα 125,8 ng/ml για τους άνδρες και 194,4 ng/ml για τις γυναίκες παρατηρήθηκε μετά από περίπου 1,9 και 1,6 ώρες αντίστοιχα.

Τα δισκία 4 mg και 8 mg και τα επιγλώσσια δισκία 4mg και 8 mg είναι αντίστοιχα βιοϊσοδύναμα. Σε δόσεις μεγαλύτερες των 8 mg η  $C_{max}$  και η AUC αυξάνουν περισσότερο από αναλογικά προς τη δόση έχοντας ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα.

Πέντε (5) ml σιρόπι είναι βιοϊσοδύναμο με ένα δισκίο των 4 mg. Ομοίως 10 ml σιρόπι είναι βιοϊσοδύναμο με ένα δισκίο των 8 mg ή δύο δισκία των 4 mg. Ένα δισκίο των 24 mg είναι βιοϊσοδύναμο με τρία δισκία των 8 mg.

Μετά την από του στόματος χορήγηση του ondansetron, την ενδομυϊκή ή την ενδοφλέβια χορήγηση αυτού, παρατηρείται παρόμοιος τελικός χρόνος υποδιπλασιασμού, περίπου 3 ώρες και σταθερός όγκος κατανομής περίπου 140 λίτρα. Μετά τη χορήγηση 4 mg ondansetron με ενδοφλέβια στάγδην έγχυση, επιτυγχάνεται σε πέντε λεπτά ανώτατη στάθμη στον ορό περίπου 65 ng/ml. Μετά τη χορήγηση 4mg ondansetron ενδομυϊκά, επιτυγχάνεται σε δέκα λεπτά η μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ορό, περίπου 25ng/ml. Η συστηματική διάθεση μετά από χορήγηση 4 mg ondansetron ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια είναι ισοδύναμη.

Μετά την χορήγηση ενός υπόθετου ondansetron, οι συγκεντρώσεις του ondansetron στο πλάσμα ανιχνεύονται μεταξύ 15 και 60 λεπτά μετά τη δόση. Οι συγκεντρώσεις αυξάνονται ουσιαστικά με γραμμικό τρόπο, έως ότου φθάσουν στη μεγαλύτερη συγκέντρωση 20 – 30 ng/ml, συνήθως 6 ώρες μετά τη δόση. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος μετά μειώνονται, αλλά με πιο αργό ρυθμό από εκείνον που παρατηρείται μετά την από του στόματος χορήγηση, λόγω της συνεχιζόμενης απορρόφησης του ondansetron. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της απεκκριτικής φάσης εξαρτάται από το ρυθμό απορρόφησης του ondansetron και όχι της συστηματικής κάθαρσης και είναι περίπου 6 ώρες.

Οι γυναίκες δείχνουν μία μικρή κλινικά ασήμαντη, αύξηση του χρόνου υποδιπλασιασμού σε σχέση με τους άνδρες. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του ondansetron από το υπόθετο είναι περίπου 60% και δεν επηρεάζεται από το φύλο.

Η δέσμευση του ondansetron με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κυμαίνεται από 70-76%. Η κάθαρση του ondansetron γίνεται από τη συστηματική κυκλοφορία κυρίως μέσω πολλαπλών ενζυματικών δίοδων του ηπατικού μεταβολισμού. Λιγότερο από 5% της δόσης αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η έλλειψη του ενζύμου CYP2D6 (πολυμορφισμός της χημικής ουσίας debrisoquine) δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική του ondansetron. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ondansetron δεν μεταβάλλονται με τις επαναλαμβανόμενες δόσεις.



**Φύλο**

Έχει παρατηρηθεί ότι η διάθεση του ondansetron έχει διαφορά στο φύλο, με τις γυναίκες να έχουν μεγαλύτερο βαθμό και διάρκεια στην απορρόφηση μετά από μία δόση από το στόμα και μειωμένη συστηματική κάθαρση και όγκο κατανομής (προσαρμοσμένο στο βάρος σώματος).

**Παιδιά**

Σε μία μελέτη με παιδιά ηλικίας από 3-12 ετών που υποβλήθηκαν σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία, οι απόλυτες τιμές κάθαρσης και όγκου κατανομής του ondansetron μειώθηκαν μετά από τη χορήγηση μίας ενδοφλέβιας δόσης 2 mg (3-7 ετών) ή 4mg (8 - 12 ετών). Το μέγεθος της μεταβολής εξαρτάται από την ηλικία, με μείωση της κάθαρσης στα 300ml/min στην ηλικία των 12 ετών και 100ml/min στην ηλικία των 3 ετών. Ο όγκος κατανομής μειώθηκε στα 75 L στην ηλικία των 12 ετών και στα 17 L στην ηλικία των 3 ετών.

Η χρήση του ondansetron ανάλογα με το βάρος σώματος (0,1 mg/kg βάρους σώματος με μέγιστη δόση τα 4 mg) αντισταθμίζει τις μεταβολές και είναι αποτελεσματική στην ομαλοποίηση της συστηματικής έκθεσης στα παιδιά.

**Ηλικιωμένοι**

Μελέτες σε υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές έχουν δείξει ελαφρά αυξημένη, αλλά κλινικά άνευ σημασίας, βιοδιαθεσιμότητα του ondansetron όταν χορηγείται από το στόμα (65%) και χρόνο υποδιπλασιασμού 5 ώρες.

**Νεφρική ανεπάρκεια**

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης > 15 ml/λεπτό), η συστηματική κάθαρση και ο όγκος κατανομής μειώνονται, με αποτέλεσμα μία μικρή, αλλά κλινικά άνευ σημασίας αύξηση του χρόνου υποδιπλασιασμού (5,4 ώρες).

Μία μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε τακτική αιμοδιύλιση (οι μελέτες έγιναν μεταξύ των διυλίσεων), έδειξε ότι η φαρμακοκινητική του ondansetron δεν μεταβάλλεται.

**Ηπατική ανεπάρκεια**

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η συστηματική κάθαρση μειώνεται σημαντικά με παρατεταμένους χρόνους υποδιπλασιασμού (15-32 ώρες) και την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα να αγγίζει το 100% λόγω μειωμένου προ-συστηματικού μεταβολισμού.

Η φαρμακοκινητική του ondansetron μετά τη χορήγηση ενός υπόθετου, δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Από μελέτες καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους και ποντικούς δεν προέκυψαν ενδείξεις καρκινογένεσης για δόσεις μέχρι 10 και 30 mg/ml την ημέρα αντίστοιχα. Το ondansetron δεν απεδείχθη μεταλλαξιογόνο σε δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης. Από του στόματος χορήγηση ondansetron σε δόσεις μέχρι 15 mg/kg την ημέρα δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και την αναπαραγωγή σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους.

Επιπλέον για το ενέσιμο διάλυμα:

Μία μελέτη σε κλωνοποιημένους διαύλους ιόντων της ανθρώπινης καρδιάς έδειξε ότι το ondansetron έχει τη δυναμική να επηρεάζει την καρδιακή επαναπόλωση μέσω αποκλεισμού των διαύλων καλίου τύπου HERG. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Δισκία:

Επιγλώσσια-Δισκία:

Ενέσιμο:

Υπόθετα:

Σιρόπι:

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Τίποτε δεν έχει αναφερθεί για τα δισκία, υπόθετο και σιρόπι.

Το Ondansetron ενέσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται στην ίδια σύριγγα ή σε κατά σταγόνα έγχυση μαζί με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο (βλέπε Οδηγίες χρήσης/ χειρισμού).

Το Ondansetron ενέσιμο διάλυμα θα πρέπει να αναμιγνύεται μόνο με τα συνιστώμενα ενδοφλέβια υγρά για έγχυση (βλέπε Οδηγίες χρήσης/χειρισμού).

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο:

Ενέσιμο διάλυμα:

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα:

Σιρόπι:

Υπόθετο:

Επιγλώσσιο δισκίο:

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο:

Επιγλώσσια δισκία:

Ενέσιμο διάλυμα:

Σιρόπι:

Υπόθετο:

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο:

Επιγλώσσια δισκία:

Ενέσιμο διάλυμα:

Σιρόπι:

Υπόθετο:

## 6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Δεν χρειάζονται ιδιαίτερες οδηγίες χρήσης για τα δισκία επικαλυμμένα με υμένιο, υπόθετο και σιρόπι.

Οι φύσιγγες Ondansetron δεν πρέπει να μπαίνουν σε κλίβανο αποστείρωσης.

### Συμβατότητα με ενδοφλέβια υγρά:

Το ενέσιμο Ondansetron πρέπει να αναμειγνύεται μόνο με τα **συνιστώμενα** διαλύματα για έγχυση. Για την τήρηση ορθής φαρμακευτικής πρακτικής, τα ενδοφλέβια διαλύματα πρέπει να ετοιμάζονται την ώρα που θα γίνει η έγχυση. ~~Εν τούτοις έχει διαπιστωθεί ότι το ενέσιμο Ondansetron παραμένει σταθερό για επτά ημέρες σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω των 25°C) με φωτισμό φθορίου είτε σε ψυγείο με τα παρακάτω ενδοφλέβια υγρά που χρησιμοποιούνται για έγχυση:~~

Χλωριούχο νάτριο 0,9% w/v για ενδοφλέβια έγχυση.

Γλυκόζη 5% w/v για ενδοφλέβια έγχυση.

Μαννιτόλη 10% w/v για ενδοφλέβια έγχυση.

Διάλυμα Ringer για ενδοφλέβια έγχυση.

Χλωριούχο κάλιο 0,3% w/v και χλωριούχο νάτριο 0,9% w/v για ενδοφλέβια έγχυση.

Χλωριούχο κάλιο 0,3 % w/v και γλυκόζη 5% w/v για ενδοφλέβια έγχυση.

Μελέτες συμβατότητας του Ondansetron έχουν γίνει με σάκους και συσκευές από χλωριούχο πολυβινύλιο που χρησιμοποιούνται για εγχύσεις. Ικανοποιητική σταθερότητα επίσης παρέχεται με τη χρήση σάκων από πολυαιθυλένιο ή γυάλινες φιάλες τύπου 1.

Διαλύματα Ondansetron σε χλωριούχο νάτριο 0,9% w/v ή σε γλυκόζη 5% w/v είναι σταθερά σε σύριγγες από πολυπροπυλένιο.

Θεωρείται ότι το ενέσιμο Ondansetron όταν αναμειγνύεται με άλλα συμβατά υγρά για εγχύσεις είναι σταθερό σε σύριγγες από πολυπροπυλένιο.

Σημείωση: Το παρασκεύασμα πρέπει να διατηρείται σε κατάλληλες άσηπτες συνθήκες όταν απαιτείται παράταση του χρόνου διατηρήσεώς του.

Συμβατότητα με άλλα φάρμακα: Το Ondansetron μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβια έγχυση 1 mg/ώρα, με σάκο ή αντλία που χρησιμοποιούνται για εγχύσεις. Τα παρακάτω αναφερόμενα φάρμακα είναι δυνατόν να χορηγηθούν μαζί με το Ondansetron σε συσκευή τύπου Y, για πυκνότητες ondansetron που κυμαίνονται από 16 έως 160 μικρογραμμάρια/ml (π.χ. 8 mg/500ml & 8 mg/50ml αντίστοιχα):

### Σισπλατίνη:

Πυκνότητες μέχρι 0,48 mg/ml (π.χ. 240 mg σε 500 ml) που χορηγούνται από μία έως οκτώ ώρες.

### 5-Φθοριουρακίλη:

Πυκνότητες μέχρι 0,8 mg/ml (π.χ. 2,4 g σε 3 λίτρα ή 400 mg σε 500 ml) χορηγούνται σε ρυθμό τουλάχιστον 20 ml ανά ώρα (500 ml για 24 ώρες). Μεγαλύτερες πυκνότητες της 5-φθοριουρακίλης μπορεί να προκαλέσουν καθίζηση του Ondansetron. Η έγχυση 5-φθοριουρακίλης μπορεί να περιέχει μέχρι 0,045% w/v χλωριούχου μαγνησίου μαζί με άλλα έκδοχα που είναι συμβατά.



**Καρβοπλατίνη:**

Πυκνότητες που κυμαίνονται από 0,18 mg/ml έως 9,9 mg/ml (π.χ. 90 mg σε 500 ml έως 990 mg σε 100 ml) χορηγούνται για διάστημα από 10 λεπτά έως 1 ώρα.

**Ετοποσίδη:**

Πυκνότητες που κυμαίνονται από 0,14 mg/ml έως 0,25 mg/ml (π.χ. 72 mg σε 500 ml έως 250 mg σε 1 λίτρο) χορηγούνται για διάστημα από 30 λεπτά έως 1 ώρα.

**Κεφταξιδίμη:**

Δόσεις που κυμαίνονται από 250 mg έως 2000 mg διαλύονται σε δις-απεσταγμένο ενέσιμο νερό σύμφωνα με τις οδηγίες του παραγωγού (π.χ. 2,5 ml για 250 mg και 10 ml για 2 g κεφταξιδίμης) και χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση διάρκειας περίπου πέντε λεπτών.

**Κυκλοφωσφαμίδη:**

Δόσεις που κυμαίνονται από 100 mg έως 1 g διαλύονται σε δις-απεσταγμένο ενέσιμο νερό, με 100 mg/5ml κυκλοφωσφαμίδης, όπως συνιστάται από τον παραγωγό και χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση διάρκειας περίπου πέντε λεπτών.

**Δοξορουβικίνη:**

Δόσεις που κυμαίνονται από 10 -100 mg διαλύονται σε δις-απεσταγμένο ενέσιμο νερό, με 10 mg/5ml δοξορουβικίνης, όπως συνιστάται από τον παραγωγό και χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση διάρκειας περίπου πέντε λεπτών.

**Δεξαμεθαζόνη:**

20 mg δεξαμεθαζόνης νατριοφωσφορικής χορηγούνται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση για διάστημα 2 - 5 λεπτών με συσκευή τύπου Υ που χρησιμοποιείται για εγχύσεις, σε συνδυασμό με 8 ή 32 mg Ondansetron που διαλύεται σε 50 – 100 ml ενός συμβατού υγρού για έγχυση και εγχέεται για διάστημα περίπου 15 λεπτών.

Η συμβατότητα μεταξύ δεξαμεθαζόνης νατριοφωσφορικής και Ondansetron έχει αποδειχθεί με τη χορήγηση των δύο φαρμάκων μέσω της ίδιας συσκευής σε πυκνότητες 32 mcg-2,5 mg/ml δεξαμεθαζόνης νατριοφωσφορικής - και 8 mcg-1 mg/ml Ondansetron.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΜΕΡΙΚΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

2. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.

3. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιος μας με αρ. 76119/4-12-06