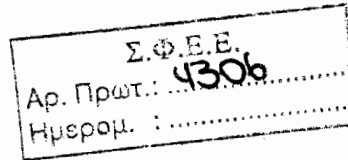




ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

ΑΘΗΝΑ, 4-12-2006
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 76119

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Π. ΒΛΑΧΟΣ
Τηλέφωνο: 210-6507200



ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών προϊόντων που 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.: 2044/13-1-2005 Απόφαση Προέδρου ΔΣ/ΕΟΦ (ΦΕΚ.75/24-1-2005) "Περί μεταβίβασης αρμοδιοτήτων στους Διευθυντές του ΕΟΦ",
- γ) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ.Φ-317/29-7-2005

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. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

ONDANSETRON ενέσιμο διάλυμα 4mg/2ml: για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση

ONDANSETRON ενέσιμο διάλυμα 8mg/4ml:

ONDANSETRON επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 4mg:

ONDANSETRON επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 8mg:

ONDANSETRON επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία 24mg:

ONDANSETRON Zydis επιγλώσσια δισκία 4mg:

ONDANSETRON Zydis επιγλώσσια δισκία 8mg:

ONDANSETRON υπόθετα 16mg:

ONDANSETRON σιρόπι 4mg/5ml:

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Επιγλώσσιο δισκίο

Ενέσιμο διάλυμα.

Υπόθετο.

Σιρόπι.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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 καταπιεί.

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 του στόματος ενδομυϊκά και ενδοφλέβια και δια του ορθού, γεγονός που επιτρέπει ευελιξία στον τρόπο χορήγησης και δοσολογίας.

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

Σε ήπια εμετογόνο 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 8mg 1-2 ώρες αμέσως πριν από τη θεραπεία.

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

Η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου διαλύματος ONDANSETRON είναι 8mg 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 8mg κάθε 12 ώρες για 5 το πολύ ημέρες ή δια του ορθού με ένα υπόθετο ONDANSETRON 16mg 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 24mg συχορηγούμενα με 12mg 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 8mg κάθε 2-4 ώρες, για 2 ακόμη δόσεις ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά, είτε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1mg/ώρα για 24 το πολύ ώρες.

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

Δόσεις μεγαλύτερες από 8mg και έως 32mg ONDANSETRON χορηγούνται μόνον ενδοφλέβια διαλυόμενες σε 50 - 100ml 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 20mg dexamethasone sodium phosphate 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 16mg ημερησίως, για 5 το πολύ ημέρες.

Παιδιά: Το ONDANSETRON χορηγείται σε βραδεία ενδοφλέβια ένεση των 5mg/m² ή με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με διάρκεια εγχύσεως τουλάχιστον 15 λεπτά, αμέσως πριν αρχίσει η χημειοθεραπεία, ακολουθούμενης στη συνέχεια από 4mg από το στόμα κάθε 12 ώρες, για 5 το πολύ ημέρες.

Η χρήση των υπόθετων 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 16mg, τα οποία χορηγούνται μία ώρα πριν την αναισθησία ή 8mg μία ώρα πριν την αναισθησία ακολουθούμενα από 8mg 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 4mg 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 αυτή 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 είτε 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 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει υπερευαισθησία σε άλλους εκλεκτικούς ανταγωνιστές των 5HT₃ υποδοχέων. Επειδή το ondansetron αυξάνει το χρόνο διάβασης στο παχύ έντερο, οι ασθενείς με συμπτώματα υποξείας εντερικής απόφραξης θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση του.

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

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης.

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι το ondansetron προκαλεί ή αναστέλλει τον 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 ποικιλοτήτας 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.

Φαινοτοϊνη, καρβαμαζεπίνη και ριφαμπικίνη

Σε ασθενείς που χορηγούνται ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (δηλ. φαινοτοϊνη, 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 περιγεννητική 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 υπολογίσθηκαν από στοιχεία κλινικών μελετών. Η συχνότητα εμφάνισης στο εικονικό φάρμακο έχει ληφθεί υπόψη. Οι σπάνιες και οι πολύ σπάνιες καταστάσεις γενικά υπολογίσθηκαν από στοιχεία αυθόρμητων αναφορών μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Οι ακόλουθες συχνότητες υπολογίσθηκαν 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: Εξωπυραμιδικές αντιδράσεις (όπως βολβοστροφικές κρίσεις/δυστονικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί χωρίς οριστικά στοιχεία παράτασης των κλινικών συμπτωμάτων), επιληπτικοί σπασμοί, 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

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[#].

[#]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 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες).

Δύο ασθενείς που έλαβαν αντίστοιχα 84mg και 145mg 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 ιπεκακουάνας για τη θεραπεία υπερβολικής λήψης του ondansetron δεν ενδείκνυται 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 5HT₃-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-υδροξυτριπταμίνης (5HT) στο λεπτό έντερο δι' ενεργοποίησης των απαγωγών ινών του παρασυμπαθητικού δια μέσου των 5HT₃-υποδοχέων. Το ondansetron δεσμεύει την έναρξη αυτού του ανατακλαστικού. Ενεργοποίηση των απαγωγών παρασυμπαθητικών ινών μπορεί επίσης να προκαλέσει απελευθέρωση της 5-υδροξυτριπταμίνης 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 5HT₃ υποδοχέων στους νευρώνες που βρίσκονται τόσο στο περιφερικό όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι μηχανισμοί δράσης στην μετεγχειρητική ναυτία και έμετο δεν είναι γνωστοί αλλά είναι πιθανό ο τρόπος δράσης να είναι κοινός με την ναυτία και τον έμετο που προκαλούνται από την κυτταροτοξική θεραπεία.

Η δράση του ondansetron στον έμετο που προκαλείται από τα οπιοειδή 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 26.2ng/ml για τους άνδρες και 42.72ng/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 24mg ondansetron η μεγαλύτερη συγκέντρωση στο πλάσμα 125.8ng/ml για τους άνδρες και 194.4ng/ml για τις γυναίκες παρατηρήθηκε μετά από περίπου 1.9 και 1.6 ώρες αντίστοιχα.

Τα δισκία 4mg και 8mg και τα επιγλώσσια δισκία 4mg και 8mg είναι αντίστοιχα βιοϊσοδύναμα. Σε δόσεις μεγαλύτερες των 8mg 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 4mg. Ομοίως 10ml σιρόπι είναι βιοϊσοδύναμο με ένα δισκίο των 8mg ή δύο δισκία των 4mg. Ένα δισκίο των 24mg είναι βιοϊσοδύναμο με τρία δισκία των 8mg.

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 4mg ondansetron με ενδοφλέβια στάγδην έγχυση, επιτυγχάνεται σε πέντε λεπτά η μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ορό, περίπου 65ng/ml. Μετά τη χορήγηση 4mg ondansetron ενδομυϊκά, επιτυγχάνεται σε δέκα λεπτά η μεγαλύτερη συγκέντρωση στον ορό, περίπου 25ng/ml. Η συστηματική έκθεση μετά από χορήγηση 4mg 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 - 30ng/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 στην φαρμακοκινητική του ondansetron. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του ondansetron δεν μεταβάλλονται με τις επαναλαμβανόμενες δόσεις.

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

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).

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 75L 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.

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης > 15ml/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.

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 στοιχεία για την ασφάλεια

Από μελέτες καρκινογένεσης 2 ετών σε αρουραίους και ποντικούς δεν προέκυψαν ενδείξεις καρκινογένεσης για δόσεις μέχρι 10 και 30mg/ml την ημέρα αντίστοιχα. Το ondansetron δεν απεδείχθη μεταλλαξιογόνο σε δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης. Από του στόματος χορήγηση ondansetron σε δόσεις μέχρι 15mg/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. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

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:
Ενέσιμο:
Σιρόπι:
Υπόθετο:
Επιγλώσσιο δισκίο:

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δισκία:
Επιγλώσσια δισκία:
Ενέσιμο:
Σιρόπι:
Υπόθετο:

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία :

Επιπλώσσια δισκία:

Ενέσιμο:

Σιρόπι:

Υπόθετο:

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

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

Οι φύσιγγες ONDANSETRON injection 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 ONDANSETRON injection 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 Ringier 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 1mg/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. 8mg/500ml & 8mg/50ml αντίστοιχα):

Cisplatin - Σισπλατίνη:

Πυκνότητες μέχρι 0.48mg/ml (π.χ. 240mg σε 500ml) που χορηγούνται από μία έως οκτώ ώρες.

5-Fluorouracil-5-Φθοριουρακίλη:

Πυκνότητες μέχρι 0.8mg/ml (π.χ. 2.4g σε 3 λίτρα ή 400mg σε 500ml) χορηγούνται σε ρυθμό τουλάχιστον 20ml ανά ώρα (500ml για 24 ώρες). Μεγαλύτερες πυκνότητες του 5-fluorouracil μπορεί να προκαλέσουν καθίζηση του ONDANSETRON . Η έγχυση 5-fluorouracil μπορεί να περιέχει μέχρι 0.045% w/v χλωριούχου μαγνησίου μαζί με άλλα έκδοχα που είναι συμβατά.

Carboplatin - Καρβοπλατίνη:

Πυκνότητες που κυμαίνονται από 0.18 mg/ml έως 9.9 mg/ml (π.χ. 90mg σε 500ml έως 990mg σε 100ml) χορηγούνται για διάστημα από 10 λεπτά έως 1 ώρα.

Etoposide - Ετοποσίδη:

Πυκνότητες που κυμαίνονται από 0.14 mg/ml έως 0.25 mg/ml (π.χ. 72mg σε 500ml έως 250 mg σε 1 λίτρο) χορηγούνται για διάστημα από 30 λεπτά έως 1 ώρα.

Ceftazidime - Κεφαζιδίμη:

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 κεφαζιδίμης) και χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση διάρκειας περίπου πέντε λεπτών.

Cyclophosphamide - Κυκλοφωσφαμίδη:

Δόσεις που κυμαίνονται από 100mg έως 1g 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.

Doxorubicin - Δοξορουβικίνη:

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

Dexamethasone - Δεξαμεθαζόνη:

20 mg δεξαμεθαζόνης νατριοφωσφορικής χορηγούνται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση για διάστημα 2 - 5 λεπτών με συσκευή τύπου Y που χρησιμοποιείται για εγχύσεις, σε συνδυασμό με 8 ή 32 mg ONDANSETRON που διαλύεται σε 50 - 100ml 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 32mcg-2.5mg/ml δεξαμεθαζόνης νατριοφωσφορικής - και 8mcg-1mg/ml ONDANSETRON .

6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΜΕΡΙΚΗΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ

2. Οι δικαιούχοι και αντιπρόσωποι υποχρεούνται για την εφαρμογή της ανωτέρω εγκυκλίου.
3. Κατόπιν των ανωτέρω παύει να ισχύει η εγκύκλιός μας με αρ. 61977/5-11-2004

Κοινοποίηση:

Ετ. : GLAXOSMITHKLINE ΑΕΒΕ
Λ. ΚΗΦΙΣΙΑΣ 266
152 32 ΧΑΛΑΝΔΡΙ ΑΤΤΙΚΗΣ

Η ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ ΔΥΕΠ

Δρ. Α. ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ

Αποδέκτες για ενέργεια :

1. Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης
Δ/ση Φαρμάκων & Φαρμακείων
Αριστοτέλους 17, 101 87 Αθήνα
2. Υπ. Εργασίας Απασχόλησης & Κοινωνικής Προστασίας
Γενική Γραμματεία Κοινωνικών Ασφαλίσεων
Δ/ση Ασφάλισης Ασθένειας & Μητρότητας
Σταδίου 29, 101 10 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των Ασφαλιστικών Ταμείων που παρέχουν Υγειονομική Περίθαλψη)
3. Πανελλήνιο Ιατρικό Σύλλογο
Πλουτάρχου 3, 106 75 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωση των τοπικών Ιατρικών Συλλόγων της χώρας).
4. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Κορύζη 6, 117 43 Αθήνα
5. Πανελλήνιο Φαρμακευτικό Σύλλογο
Πειραιώς 134 & Αγαθημέρου
118 54 Αθήνα
(με την παράκληση ενημέρωσης των τοπικών Φαρμακευτικών Συλλόγων της χώρας)
6. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοποιών
Νοσηλευτικών Ιδρυμάτων
Μιχαλακοπούλου 99, 115 27 Αθήνα
7. ΙΚΑ-Φαρμ/κή Υπηρεσία
Αγ.Κωνίνου 8, 102 41 Αθήνα
8. ΟΓΑ Κλάδος Φαρμακευτικής Περίθαλψης
Πατησίων 30, 106 77 Αθήνα
9. Οίκος Ναύτου Πειραιώς
Κ.Παλαιολόγου 15
185 35 Πειραιάς
10. Οίκος Ναύτου Αθήνας
Γλαύστωνος 2 & Πατησίων
106 77 Αθήνα
11. Κέντρο Δηλητηριάσεων
Νοσοκομείο Παίδων "Π. & Α. Κυριακού"
115 27 Γουδί
- ✓ 12. ΣΦΕΕ
Λ.Βασ. Γεωργίου 50 & Μ. Ασίας
152 33 Χαλάνδρι



ΘΕΩΡΗΘΗΚΕ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΚΡΙΒΕΙΑ
ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ
ΓΕΝΙΚΗΣ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΣ


ΕΛΕΝΗ ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ

13. Πανελλήνια Ένωση Φαρμακοβιομηχανίας
Δεληγιώργη 12, 104 37 Αθήνα
14. Σύλλογο Αντ/πων Φαρμακευτικών Ειδών & Ειδικοτήτων
Οδός Τατοΐου
18ο χλμ. Εθνικής οδού Αθηνών-Λαμίας
146 10 Ν. ΕΡΥΘΡΑΙΑ
15. Δελτίο Αγορανομίας
Πανεπιστημίου 42, 106 79 Αθήνα
16. ΤΕΒΕ – Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Αγ. Κωνσταντίνου 5
103 51 ΑΘΗΝΑ
17. Μη μέλη Συλλόγων
(όπως ο πίνακας)

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΝΟΜΗ:

1. Δ/νση Αξιολόγησης Προϊόντων
 - α) Τμήμα Αξιολόγησης Φαρμακευτικών Προϊόντων
 - β) Γραμματεία Α' τμήματος Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων
2. Δ/νση Πληροφόρησης & Δημ. Σχέσεων
3. Δ/νση Φαρ/κών Μελετών & Έρευνας
4. Δ/νση Δ/κών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
 - α) Τμήμα Γενικού Αρχείου
 - β) Τμήμα Μηχ. Ενημέρωσης
 - γ) Τμήμα Έκδοσης & Κωδ. Αποφάσεων
5. Γραμματεία Δευτεροβάθμιου Επιστημονικού Συμβουλίου
εγκ.2006