

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Vefron 4mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vefron 8mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Vefron 4mg/2mL ενέσιμο διάλυμα
Vefron 8mg/4mL ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

VEFRON ενέσιμο διάλυμα 4mg/2mL:

Φύσιγγες που κάθε μία περιέχει 4mg ondansetron (στη μορφή hydrochloride dihydrate) σε 2 mL υδατικού διαλύματος για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση.

VEFRON ενέσιμο διάλυμα 8mg/4mL:

Φύσιγγες που κάθε μία περιέχει 8mg ondansetron (στη μορφή hydrochloride dihydrate) σε 4 mL υδατικού διαλύματος για ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση.

VEFRON δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 4mg:

Κάθε δισκίο περιέχει 4mg ondansetron (στη μορφή hydrochloride dihydrate).

VEFRON δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο 8mg:

Κάθε δισκίο περιέχει 8mg ondansetron (στη μορφή hydrochloride dihydrate).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε δισκίο των 4mg/tab περιέχει: 82mg άνυδρης Λακτόζης

Κάθε δισκίο των 8mg/tab περιέχει: 164mg άνυδρης Λακτόζης

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Vefron 4mg: κίτρινα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Vefron 8mg: κίτρινα, στρογγυλά, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Vefron 4mg/2mL: διαυγές, άχρωμο ενέσιμο διάλυμα.

Vefron 8mg/4mL: διαυγές, άχρωμο ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ενήλικες

Τα Vefron ενέσιμο διάλυμα και δισκία ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Το Vefron ενέσιμο διάλυμα ενδείκνυται επίσης για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου.

Τα Vefron δισκία ενδείκνυνται επίσης για την πρόληψη της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Τα Vefron ενέσιμο διάλυμα και δισκία ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία σε παιδιά ηλικίας ≥ 6 μηνών και για την πρόληψη και θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου σε παιδιά ηλικίας ≥ 1 μηνός. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες με από του στόματος χορήγηση Vefron για την πρόληψη και θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου. Η ενδοφλέβια χορήγηση συνιστάται σε αυτή την περίπτωση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικες:

Ναυτία και έμετος που προκαλούνται από χημειοθεραπεία (CINV) και ακτινοθεραπεία (RINV)

Το εμετογόνο δυναμικό της θεραπείας του καρκίνου ποικίλλει ανάλογα με τα δοσολογικά σχήματα και τους συνδυασμούς που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η επιλογή του δοσολογικού σχήματος πρέπει να προσδιορίζεται από τη βαρύτητα της εμετογόνου πρόκλησης.

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

Χορήγηση από το στόμα:

Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι 8 mg λαμβανόμενα 1-2 ώρες αμέσως πριν από τη χημειοθεραπεία ή την ακτινοθεραπεία, ακολουθούμενη από 8 mg από το στόμα κάθε 12 ώρες για έως 5 ημέρες το μέγιστο.

Για ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία δόση Vefron από το στόμα έως 24 mg λαμβανόμενη μαζί με 12 mg dexamethasone sodium phosphate από το στόμα, 1 έως 2 ώρες πριν τη χημειοθεραπεία. Μετά τις πρώτες 24 ώρες, η χορήγηση του Vefron μπορεί να συνεχισθεί από το στόμα ή από το ορθό για έως 5 ημέρες το μέγιστο μετά τη θεραπεία. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 8 mg Vefron από το στόμα δύο φορές την ημέρα.

Ενέσιμη χορήγηση:

Η συνιστώμενη ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά χορηγούμενη δόση του Vefron είναι 8 mg και χορηγείται αμέσως πριν από τη θεραπεία.

Για ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μία μέγιστη αρχική δόση των 16 mg ενδοφλέβιας έγχυσης σε 15 λεπτά. Εφάπαξ ενδοφλέβια δόση μεγαλύτερη των 16 mg δεν πρέπει να χορηγείται λόγω της δόσοεξαρτώμενης αύξησης του κινδύνου επιμήκυνσης του διαστήματος QT.

Η αποτελεσματικότητα του Vefron σε ισχυρά εμετογόνο χημειοθεραπεία μπορεί να ενισχυθεί με την προσθήκη μίας εφάπαξ IV δόσης dexamethasone sodium phosphate 20 mg, χορηγούμενης πριν τη χημειοθεραπεία.

Ενδοφλέβιες δόσεις μεγαλύτερες των 8 mg και έως 16 mg το μέγιστο, πρέπει να αραιώνονται σε 50 - 100 mL 0,9% Sodium Chloride Injection ή 5% Dextrose Injection πριν τη χορήγηση και να εγχέονται σε όχι λιγότερο από 15 λεπτά (βλέπε παράγραφο 6.6). Δόσεις Vefron των 8 mg ή λιγότερο δε χρειάζεται να αραιώνονται και μπορεί να χορηγούνται ως αργή ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια ένεση σε όχι λιγότερο από 30 δευτερόλεπτα.

Η αρχική δόση Vefron μπορεί να ακολουθείται από 2 πρόσθετες ενδοφλέβιες δόσεις (σε όχι λιγότερο από 30 δευτερόλεπτα) ή ενδομυϊκές δόσεις των 8 mg με 4 ώρες μεταξύ τους, ή με σταθερή έγχυση 1 mg/h για έως 24 ώρες.

Η θεραπεία από το στόμα συνιστάται για την προστασία έναντι καθυστερημένης ή παρατεταμένης έμεσης μετά τις πρώτες 24 ώρες.

Παιδιατρικός πληθυσμός:

Ναυτία και έμετος που προκαλούνται από χημειοθεραπεία σε παιδιά ηλικίας ≥ 6 μηνών και σε εφήβους

Χορήγηση από το στόμα και ενέσιμο διάλυμα:

Η δόση για ναυτία και έμετο που προκαλούνται από χημειοθεραπεία, μπορεί να υπολογιστεί με βάση το εμβαδόν επιφανείας σώματος (ΕΕΣ) ή το βάρος σώματος – βλέπε παρακάτω.

Το ενέσιμο διάλυμα Vefron πρέπει να αραιώνεται σε 5% δεξτρόζη ή 0,9% χλωριούχο νάτριο ή σε άλλο συμβατό ενδοφλέβια χορηγούμενο υγρό (βλέπε παράγραφο 6.6) και να ενίεται ενδοφλέβια σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών.

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για τη χρήση του Vefron στην πρόληψη της καθυστερημένης ή παρατεταμένης ναυτίας και εμέτου που προκαλούνται από χημειοθεραπεία. Δεν υπάρχουν δεδομένα από ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές για τη χρήση του Vefron σε ναυτία και έμετο που προκαλούνται από ραδιοθεραπεία σε παιδιά.

Δοσολογία με βάση το ΕΕΣ

Το Vefron πρέπει να χορηγείται αμέσως πριν τη χημειοθεραπεία ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 5 mg/m². Η εφάπαξ ενδοφλέβια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg. Η από του στόματος χορηγούμενη δόση μπορεί να αρχίσει 12 ώρες αργότερα και μπορεί να συνεχιστεί μέχρι 5 ημέρες (πίνακας 1).

Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη δόση ενηλίκων των 32 mg.

Πίνακας 1: Δοσολογία για χημειοθεραπεία με βάση το ΕΕΣ – Παιδιά ηλικίας ≥ 6 μηνών και έφηβοι

ΕΕΣ	Ημέρα 1 ^(1,2)	Ημέρες 2-6 ⁽²⁾
< 0,6 m ²	5 mg/m ² IV ακολουθούμενο από 2 mg σιρόπι μετά από 12 ώρες	2 mg σιρόπι κάθε 12 ώρες
$\geq 0,6$ m ² έως $\leq 1,2$ m ²	5 mg/m ² IV ακολουθούμενο από 4 mg σιρόπι ή δισκίο μετά από 12 ώρες	4 mg σιρόπι ή δισκίο κάθε 12 ώρες
>1,2 m ²	5 mg/m ² IV ή 8mg IV ακολουθούμενο από 8 mg σιρόπι ή δισκίο μετά από 12 ώρες	8 mg σιρόπι ή δισκίο κάθε 12 ώρες

1 Η ενδοφλέβια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg.

2 Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη δόση ενηλίκων των 32 mg

Δοσολογία με βάση το βάρος σώματος:

Η δοσολογία με βάση το βάρος σώματος έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερες ημερήσιες δόσεις συγκριτικά με την ΕΕΣ (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1)

Το Vefron πρέπει να χορηγείται αμέσως πριν τη χημειοθεραπεία ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 0,15 mg/Kg. Η εφάπαξ ενδοφλέβια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg. Κατά την πρώτη ημέρα δύο επιπλέον ενδοφλέβιες δόσεις μπορούν να δοθούν σε 4ωρα διαστήματα. Η από του στόματος χορηγούμενη δόση μπορεί να αρχίσει δώδεκα ώρες αργότερα και μπορεί να συνεχιστεί μέχρι 5 ημέρες (πίνακας 2).

Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη δόση ενηλίκων των 32 mg.

Πίνακας 2: Δοσολογία για χημειοθεραπεία με βάση το βάρος σώματος – Παιδιά ηλικίας ≥6 μηνών και έφηβοι

Βάρος	Ημέρα 1 ^(1,2)	Ημέρες 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Έως 3 δόσεις των 0,15 mg/kg IV κάθε 4 ώρες	2 mg σιρόπι κάθε 12 ώρες
> 10 kg	Έως 3 δόσεις των 0,15 mg/kg IV κάθε 4 ώρες	4 mg σιρόπι ή δισκίο κάθε 12 ώρες

1 Η ενδοφλέβια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg.

2 Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τη δόση ενηλίκων των 32 mg

Ηλικιωμένοι

Ναυτία και έμετος που προκαλούνται από χημειοθεραπεία (CINV) και ακτινοθεραπεία (RINV)

Χορήγηση από το στόμα

Δεν απαιτείται μεταβολή της χορηγούμενης από το στόμα δόσης ή της συχνότητας χορήγησης.

Ενέσιμη χορήγηση

Σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, όλες οι ενδοφλέβιες δόσεις πρέπει να αραιώνονται και να εγχέονται σε διάστημα 15 λεπτών και εάν επαναλαμβάνονται να χορηγούνται σε διάστημα όχι μικρότερο των 4 ωρών.

Σε ασθενείς ηλικίας 65 έως 74 ετών, οι αρχικές ενδοφλέβιες δόσεις Vefron 8 mg ή 16 mg, εγχέονται σε διάστημα 15 λεπτών, μπορεί να ακολουθούνται από 2 δόσεις των 8 mg εγχεόμενες σε διάστημα 15 λεπτών και χορηγούμενες σε διάστημα όχι μικρότερο των 4 ωρών.

Σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, η αρχική ενδοφλέβια δόση Vefron δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg εγχεόμενη σε διάστημα 15 λεπτών. Η αρχική δόση των 8 mg μπορεί να ακολουθείται από 2 δόσεις των 8 mg, εγχεόμενες σε διάστημα 15 λεπτών και χορηγούμενες σε διάστημα όχι μικρότερο των 4 ωρών. (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ενήλικοι:

Μετεγχειρητική ναυτία και έμετος (PONV)

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

Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι 16 mg, τα οποία χορηγούνται μία ώρα πριν την αναισθησία.

Εναλλακτικά, χορηγείται το Vefron ενέσιμο διάλυμα, 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μετεγχειρητική ναυτία και έμετος σε παιδιά ηλικίας ≥1 μηνός και σε εφήβους

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη χρήση της ονδανσετρόνης από το στόμα για την πρόληψη ή θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου. Για αυτό το σκοπό συνιστάται η χορήγηση ενδοφλέβιας ένεσης (όχι λιγότερο από 30 δευτερόλεπτα).

Για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου μετεγχειρητικά σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν χειρουργηθεί μετά από γενική αναισθησία, μία εφάπαξ δόση Vefron μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση (όχι λιγότερο από 30 δευτερόλεπτα) σε δόση 0,1 mg/kg, με μέγιστη δόση 4 mg είτε πριν είτε μετά την εισαγωγή στην αναισθησία ή μετά την εγχείρηση.

Για τη θεραπεία της ναυτίας και του εμέτου μετεγχειρητικά σε παιδιατρικούς ασθενείς που έχουν χειρουργηθεί μετά από γενική αναισθησία, μία εφάπαξ δόση Vefron μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση (όχι λιγότερο από 30 δευτερόλεπτα) σε δόση 0,1 mg/kg, με μέγιστη δόση 4 mg.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τη χρήση από του στόματος χορηγούμενου Vefron στη πρόληψη ή θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου. Συνιστάται βραδεία ενδοφλέβια ένεση (όχι λιγότερο από 15 λεπτά).

Ηλικιωμένοι ασθενείς Μετεγχειρητική ναυτία και έμετος (PONV)

Η εμπειρία είναι περιορισμένη στη χρήση της ονδανσετρόνης για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου στους ηλικιωμένους, εν τούτοις η ονδανσετρόνη είναι καλά ανεκτή σε ασθενείς άνω των 65 ετών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία.

Ειδικόι πληθυσμοί

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Δε 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 Vefron μειώνεται σημαντικά και ο χρόνος υποδιπλασιασμού στον ορό του αίματος παρατείνεται σημαντικά. Σε αυτούς τους ασθενείς η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg ενδοφλέβια ή από το στόμα.

Ασθενείς με μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού σπαρτεΐνης/debrisoquine

Σε άτομα που θεωρούνται ότι έχουν πτωχό μεταβολισμό σπαρτεΐνης και debrisoquine, ο χρόνος υποδιπλασιασμού του Vefron δε μεταβάλλεται. Συνεπώς σε αυτούς τους ασθενείς, επαναλαμβανόμενες δόσεις επιτυγχάνουν στον ορό του αίματος ίδιες στάθμες με τις αντίστοιχες του γενικού πληθυσμού. Δε χρειάζεται αλλαγή της ημερήσιας δοσολογίας και της συχνότητας της δοσολογίας.

Τρόπος χορήγησης

Το Vefron είναι διαθέσιμο για από του στόματος χρήση και παρεντερική χρήση ώστε να υπάρχει ευελιξία στην οδό χορήγησης και στη δοσολογία.

Δισκία:

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό.

Οι φαρμακοτεχνικές μορφές του υποθέτου και του σιροπιού δεν υποστηρίζονται από το συγκεκριμένο προϊόν αλλά υπάρχουν σε αντίστοιχα προϊόντα που κυκλοφορούν στην αγορά.

4.3 Αντενδείξεις

Με βάση τις αναφορές έντονης υπότασης και απώλειας συνειδήσεως όταν η ονδανσετρόνη χορηγήθηκε μαζί με υδροχλωρική απομορφίνη, η συγχορήγηση Vefron με απομορφίνη αντενδείκνυται.

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει υπερευαισθησία σε άλλους ανταγωνιστές των 5HT₃ υποδοχέων.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το αναπνευστικό πρέπει να αντιμετωπίζονται συμπτωματικά και οι γιατροί θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί σε αυτές, επειδή μπορεί να είναι προπομποί αντιδράσεων υπερευαισθησίας.

Η ονδανσετρόνη επιμηκύνει το διάστημα QT με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (βλέπε παράγραφο 5.1). Επιπρόσθετα, μετεγκριτικά περιστατικά Torsade de Pointes έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν την ονδανσετρόνη. Να αποφεύγεται η ονδανσετρόνη σε ασθενείς με συγγενές σύνδρομο παρατεταμένου QT. Η ονδανσετρόνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς οι οποίοι έχουν ή μπορεί να αναπτύξουν επιμήκυνση του QTc, περιλαμβανομένων των ασθενών με ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βραδυαρρυθμία, ή σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα που οδηγούν σε επιμήκυνση του QT ή σε ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ασθενείς που έλαβαν ονδανσετρόνη. Σε ορισμένους ασθενείς, ιδιαίτερα στην περίπτωση ενδοφλέβιας χορήγησης, εμφανίστηκαν συμπτώματα αμέσως μετά τη χορήγηση της ονδανσετρόνης. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και τα συμπτώματα της ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

Η υποκαλιαμία και η υπομαγνησαιμία πρέπει να διορθώνονται πριν τη χορήγηση της ονδανσετρόνης.

Έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης μετά από τη συγχορήγηση ονδανσετρόνης και άλλων σεροτονινεργικών φαρμάκων (βλέπε παράγραφο 4.5). Εάν η συγχορήγηση ονδανσετρόνης και άλλων σεροτονινεργικών φαρμάκων δικαιολογείται κλινικά, συνιστάται κατάλληλη παρακολούθηση του ασθενή.

Επειδή η ονδανσετρόνη αυξάνει το χρόνο διάβασης στο παχύ έντερο, οι ασθενείς με συμπτώματα υποξείας εντερικής απόφραξης θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση της.

Σε ασθενείς που υπόκεινται σε επέμβαση των αμυγδαλών και των αδενοειδών εκβλαστήσεων η πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου με την ονδανσετρόνη μπορεί να αποκρύψει λανθάνουσα αιμορραγία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παιδιατρικοί ασθενείς που λαμβάνουν Vefron με ηπατοτοξικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Vefron περιέχουν λακτόζη άνυδρη και για αυτό οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Το Vefron 4mg/2mL ενέσιμο διάλυμα και το Vefron 8mg/4mL ενέσιμο διάλυμα περιέχουν νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φύσιγγα, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Ωστόσο, εάν ένα διάλυμα κοινού άλατος (0,9% w/v διάλυμα χλωριούχου νατρίου) χρησιμοποιείται για την αραιώση του Vefron πριν από τη χορήγηση, τότε η δόση του λαμβανόμενου νατρίου θα είναι υψηλότερη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι η ονδανσετρόνη επάγει ή αναστέλλει τον μεταβολισμό άλλων φαρμάκων που συνήθως χορηγούνται μαζί της. Ειδικές μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν αλληλεπιδράσεις όταν η ονδανσετρόνη χορηγείται με αλκοόλη, τεμαζεπάμη, φουροσεμίδη, αλφεντανίλη, τραμαδόλη, μορφίνη, λιδοκαΐνη, θειοπεντάλη ή προποφόλη.

Η ονδανσετρόνη μεταβολίζεται από διάφορα ηπατικά ένζυμα του κυτοχρώματος P-450: CYP3A4, CYP2D6 και CYP1A2. Λόγω της ποικιλότητας των μεταβολικών ενζύμων που είναι ικανά να μεταβολίσουν την ονδανσετρόνη, 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 της ονδανσετρόνης ή της απαιτούμενης δόσης.

Χρειάζεται προσοχή όταν η ονδανσετρόνη συγχωρηγείται με φάρμακα που επιμηκύνουν το διάστημα QT και/ή προκαλούν ηλεκτρολυτικές ανωμαλίες. (βλέπε παράγραφο 4.4).

Απομορφίνη

Με βάση τις αναφορές έντονης υπότασης και απώλειας συνειδήσεως όταν η ονδανσετρόνη χορηγήθηκε μαζί με υδροχλωρική απομορφίνη η συγχωρήγηση με απομορφίνη αντενδείκνυται.

Φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη και ριφαμπικίνη

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

Σεροτονινεργικά φάρμακα (π.χ., SSRIs και SNRIs)

Έχει αναφερθεί σύνδρομο σεροτονίνης (περιλαμβανομένων της μεταβολής της νοητικής κατάστασης, της αστάθειας του αυτόνομου νευρικού και των νευρομυϊκών ανωμαλιών) μετά από συγχωρήγηση ονδανσετρόνης και άλλων σεροτονινεργικών φαρμάκων, περιλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) και αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης νοραδρεναλίνης (SNRIs) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τραμαδόλη

Στοιχεία από μικρές μελέτες δείχνουν ότι η ονδανσετρόνη μπορεί να μειώσει την αναλγητική δράση της τραμαδόλης.

Η χρήση της ονδανσετρόνης με φάρμακα που επιμηκύνουν το QT μπορεί να οδηγήσει σε επιπλέον επιμήκυνση του QT. Η συγχωρήγηση της ονδανσετρόνης με καρδιοτοξικά φάρμακα (π.χ ανθρακυκλίνες) μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αρρυθμίας (βλέπε παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εξετάζεται η χρήση μεθόδου αντισύλληψης.

Κύηση

Με βάση την εμπειρία από επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους, υπάρχουν υποψίες ότι η ονδανσετρόνη, χορηγούμενη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, μπορεί να προκαλέσει στοματοπροσωπικές δυσπλασίες.

Σε μία μελέτη κοόρτης, στην οποία εξετάστηκαν 1,8 εκατομμύρια κύσεις, η χρήση της ονδανσετρόνης κατά το πρώτο τρίμηνο συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο σχιστιών στόματος (3 πρόσθετα περιστατικά ανά 10 000 γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος 1,24 (ΔΕ 95%: 1,03-1,48)).

Οι διαθέσιμες επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τις καρδιακές δυσπλασίες παρήγαγαν αντικρουόμενα συμπεράσματα.

Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις σε ό,τι αφορά την τοξικότητα στην αναπαραγωγή.

Η ονδανσετρόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης.

Τα δεδομένα ασφάλειας χρήσης της ονδανσετρόνης κατά την εγκυμοσύνη είναι περιορισμένα και τα ευρήματα από τις διαθέσιμες φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες δε συνάδουν μεταξύ τους.

Οι αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου περιγράφουν περιπτώσεις συγγενών δυσμορφιών με τη χρήση της ονδανσετρόνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, οι αναφορές δεν επαρκούν για να αποδείξουν την αιτιώδη συνάφεια.

Δεδομένα σε ζώα

Σε εμβρυϊκές μελέτες ανάπτυξης σε επίμυες και κονίκλους, τα έγκυα ζώα έλαβαν από του στόματος δόσεις ονδανσετρόνης μέχρι 15 mg/kg/ημέρα και 30 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, κατά τη διάρκεια της περιόδου οργανογένεσης. Με την εξαίρεση της ελαφράς μείωσης του ρυθμού αύξησης βάρους σώματος της μητέρας στους κόνικλους, δεν υπήρξαν σημαντικές επιδράσεις της ονδανσετρόνης στα μητρικά ζώα ή στην ανάπτυξη των απογόνων. Με δόσεις 15 mg/kg/ημέρα σε επίμυες και 30 mg/kg/ημέρα σε κονίκλους, η δόση της μητέρας ήταν περίπου 6 και 24 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη στον άνθρωπο από του στόματος δόση των 24 mg/ημέρα, αντίστοιχα, με βάση την επιφάνεια του σώματος. Σε μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής αναπτυξιακής τοξικότητας, οι έγκυες αρουραίοι έλαβαν από του στόματος δόσεις ονδανσετρόνης μέχρι 15 mg/kg/ημέρα από τη 17η ημέρα της εγκυμοσύνης μέχρι την ημέρα 21. Με την εξαίρεση της ελαφράς μείωσης του ρυθμού αύξησης σωματικού βάρους της μητέρας, δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στις έγκυες αρουραίους και στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη των απογόνων τους, συμπεριλαμβανομένων των αναπαραγωγικών επιδόσεων της γενετικής σύνθεσης F1. Σε δόση 15 mg/kg/ημέρα σε αρουραίους, η δόση που χορηγήθηκε στη μητέρα ήταν περίπου 6 φορές μεγαλύτερη από τη μέγιστη συνιστώμενη από του στόματος δόση των 24 mg ημερησίως με βάση το εμβαδόν επιφανείας σώματος (ΕΕΣ).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ονδανσετρόνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της ονδανσετρόνης στο παιδί που θηλάζει ή τις επιδράσεις της ονδανσετρόνης στην παραγωγή γάλακτος.

Εντούτοις, δοκιμασίες έχουν δείξει ότι η ονδανσετρόνη απεκκρίνεται στο γάλα των ζώων. Γι' αυτό συνιστάται οι μητέρες που λαμβάνουν ονδανσετρόνη να μη θηλάζουν τα βρέφη τους.

Γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα

Η ύπαρξη ή μη εγκυμοσύνης σε γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν την έναρξη θεραπείας με ονδανσετρόνη.

Γυναίκες με αναπαραγωγική δυνατότητα θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η ονδανσετρόνη είναι πιθανό να προκαλέσει βλάβη στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη (μεθόδους που οδηγούν σε πιθανότητα εγκυμοσύνης λιγότερο από 1%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 2 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με ονδανσετρόνη.

Γονιμότητα

Η ονδανσετρόνη δεν έχει επίδραση στη γονιμότητα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Vefron δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

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 ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) περιλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών. 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 Vefron σύμφωνα με την ένδειξη και τη φαρμακοτεχνική μορφή.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατηγορία συστήματος οργάνων / Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
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 εξωπυραμидικών αντιδράσεων, όπως δυστονικές αντιδράσεις βολβοστροφικές κρίσεις και δυσκινησία)
Σπάνιες	Ζάλη κυρίως κατά τη διάρκεια γρήγορης ενδοφλέβιας χορήγησης
Οπτικές 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.
Σπάνιες	Επιμήκυνση του QTc (περιλαμβανομένου του Torsade de Pointes)
Άγνωστη	Ισχαιμία του μυοκαρδίου (βλ. παράγραφο 4.4)
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές	Αίσθηση θερμότητας ή έξαψης
Όχι συχνές	Υπόταση
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	
Όχι συχνές	Λόξιγκας
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	
Συχνές	Δυσκοιλιότητα
	Τοπικό αίσθημα καύσου μετά από τοποθέτηση 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	
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ σπάνιες	Τοξικό δερματικό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένης της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Συχνές	Τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ενδοφλέβιας χορήγησης

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε παιδιά και εφήβους ήταν παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα και σημεία

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υπερβολική λήψη Vefron. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα ήταν παρόμοια με αυτά που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνιστώμενες δόσεις (βλέπε παράγραφο 4.8). Εκδηλώσεις που έχουν αναφερθεί περιλαμβάνουν οπτικές διαταραχές, σοβαρή δυσκοιλιότητα, υπόταση και αγειοπνευμονογαστρικό επεισόδιο με παροδικό κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου βαθμού.

Το Vefron επιμηκύνει το διάστημα QT με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας συνιστάται παρακολούθηση μέσω ηλεκτροκαρδιογραφημάτων.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το Vefron, επομένως, σε περιπτώσεις υποψίας υπερβολικής λήψης, πρέπει να γίνεται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία.

Η χρήση ιπεκακουάνας για τη θεραπεία υπερβολικής λήψης του Vefron δεν ενδείκνυται καθώς οι ασθενείς μάλλον δεν πρόκειται να ανταποκριθούν λόγω της αντιεμετικής δράσης του ίδιου του Vefron.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικά περιστατικά που συνάδουν με σύνδρομο σεροτονίνης έχουν αναφερθεί μετά από ακούσια από του στόματος υπερδοσολογία ονδανσετρόνης (υέρβαση της αναμενόμενης κατάποσης των 4 mg/kg) σε νήπια και παιδιά ηλικίας 12 μηνών έως 2 ετών.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανταγωνιστές σεροτονίνης (5HT₃), κωδικός ATC: A04AA01

Μηχανισμός δράσης

Η ονδανσετρόνη 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-υδροξυτρυπταμίνης (5HT) στο λεπτό έντερο δι' ενεργοποίησης των απαγωγών ινών του παρασυμπαθητικού δια μέσου των 5HT₃-υποδοχέων. Η ονδανσετρόνη 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 της ονδανσετρόνης 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 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.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η ονδανσετρόνη δε μεταβάλλει τις συγκεντρώσεις της προλακτίνης στο πλάσμα.

Επιμήκυνση του QT

Η επίδραση της ονδανσετρόνης στο διάστημα QTc αξιολογήθηκε σε μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και με δραστική ουσία (moxifloxacin), διασταυρούμενη μελέτη σε 58 υγιείς ενήλικες, άνδρες και γυναίκες. Οι δόσεις της ονδανσετρόνης περιελάμβαναν 8 mg και 32 mg χορηγούμενα με έγχυση ενδοφλεβίως σε διάστημα 15 λεπτών. Στην υψηλότερη δόση των 32 mg που ελέγχθηκε, η μέγιστη μέση (άνω όριο 90% CI) διαφορά στο QTcF από το εικονικό φάρμακο μετά από διόρθωση από τη αρχική τιμή ήταν 19,6 (21,5) msec. Στη χαμηλότερη δόση των 8 mg που ελέγχθηκε, η μέγιστη μέση (άνω όριο 90% CI) διαφορά στο QTcF από το εικονικό φάρμακο μετά από διόρθωση από τη αρχική τιμή ήταν 5,8 (7,8) msec. Σε αυτή τη μελέτη δεν υπήρχαν μετρήσεις QTcF μεγαλύτερες από 480 msec και δεν υπήρχε επιμήκυνση του QTcF μεγαλύτερη από 60 msec. Δεν

παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στα ηλεκτροκαρδιογραφικά μετρηθέντα διαστήματα PR ή QRS.

Παιδιατρικός πληθυσμός και έφηβοι

Ναυτία και έμετος που προκαλούνται από χημειοθεραπεία

Η αποτελεσματικότητα της οντανσετρόνης στον έλεγχο του εμέτου και της ναυτίας που προκαλούνται από αντικαρκινική χημειοθεραπεία αξιολογήθηκε σε μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη μελέτη σε 415 ασθενείς ηλικίας 1 έως 18 ετών (S3AB3006). Κατά τις ημέρες της χημειοθεραπείας, οι ασθενείς έλαβαν είτε ondansetron 5 mg/m² ενδοφλέβια + ondansetron 4 mg από το στόμα μετά από 8-12 ώρες ή ondansetron 0,45 mg/kg ενδοφλέβια + εικονικό φάρμακο από το στόμα μετά από 8-12 ώρες. Μετά τη χημειοθεραπεία και οι δύο ομάδες έλαβαν 4 mg ondansetron σιρόπι δύο φορές την ημέρα για 3 ημέρες. Ο πλήρης έλεγχος του εμέτου κατά τη χειρότερη ημέρα της χημειοθεραπείας ήταν 49% (5 mg/m² ενδοφλέβια + ondansetron 4 mg από το στόμα) και 41% (0,45 mg/kg ενδοφλέβια + εικονικό φάρμακο από το στόμα). Μετά τη χημειοθεραπεία και οι δύο ομάδες έλαβαν 4 mg ondansetron σιρόπι δύο φορές την ημέρα για 3 ημέρες. Δεν υπήρξε διαφορά στη συνολική συχνότητα εμφάνισης ή στη φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων.

Μία διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (S3AB4003) σε 438 ασθενείς ηλικίας 1 έως 17 ετών έδειξε πλήρη έλεγχο του εμέτου κατά τη χειρότερη ημέρα της χημειοθεραπείας στο:

- 73% των ασθενών, όταν το ondansetron χορηγήθηκε ενδοφλέβια σε δόση 5 mg/m² μαζί με 2-4 mg δεξαμεθαζόνης από το στόμα
- 71% των ασθενών, όταν το ondansetron χορηγήθηκε ως σιρόπι σε δόση 8 mg + 2-4 mg δεξαμεθαζόνης από το στόμα κατά τις ημέρες της χημειοθεραπείας.

Μετά τη χημειοθεραπεία και οι δύο ομάδες έλαβαν 4 mg ondansetron σιρόπι δύο φορές την ημέρα για 2 ημέρες. Δεν υπήρξε διαφορά στη συνολική συχνότητα εμφάνισης ή στη φύση των ανεπιθύμητων ενεργειών μεταξύ των δύο θεραπευτικών ομάδων.

Η αποτελεσματικότητα του ondansetron σε 75 παιδιά ηλικίας 6 έως 48 μηνών διερευνήθηκε σε μία ανοιχτή, μη συγκριτική, ενός σκέλους μελέτη (S3A40320). Όλα τα παιδιά έλαβαν τρεις ενδοφλέβιες δόσεις ondansetron 0,15 mg/kg, χορηγούμενες 30 λεπτά πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας και στη συνέχεια σε τέσσερις και οκτώ ώρες μετά την πρώτη δόση. Πλήρης έλεγχος του εμέτου επιτεύχθηκε στο 56% των ασθενών.

Μία άλλη ανοιχτή, μη συγκριτική, ενός σκέλους μελέτη (S3A239) διερεύνησε την αποτελεσματικότητα της εφάπαξ ενδοφλέβιας δόσης ondansetron 0,15 mg/kg, ακολουθούμενης από δύο από του στόματος δόσεις ondansetron 4 mg σε παιδιά ηλικίας < 12 ετών και 8 mg σε παιδιά ηλικίας ≥ 12 ετών (συνολικός αριθμός παιδιών n=28). Πλήρης έλεγχος του εμέτου επιτεύχθηκε στο 42% των ασθενών.

Μετεγχειρητική ναυτία και έμετος

Η αποτελεσματικότητα της εφάπαξ δόσης ondansetron στην πρόληψη της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου διερευνήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 670 παιδιά ηλικίας 1 έως 24 μηνών (μετά τη σύλληψη ηλικία ≥44 εβδομάδες, βάρος ≥ 3 kg). Τα άτομα που έλαβαν μέρος προγραμματίστηκαν να υποβληθούν σε επιλεκτική χειρουργική επέμβαση κάτω από γενική αναισθησία και είχαν κατάσταση ASA ≤ III. Εφάπαξ δόση ondansetron 0,1 mg/kg χορηγήθηκε εντός πέντε λεπτών από την εισαγωγή αναισθησίας. Η αναλογία ατόμων που παρουσίασαν τουλάχιστον ένα εμετογόνο επεισόδιο κατά τη διάρκεια της 24ωρης περιόδου αξιολόγησης (ITT) ήταν μεγαλύτερη για τους ασθενείς σε εικονικό φάρμακο από ότι για αυτούς που έλαβαν ondansetron ((28% vs. 11%, p <0,0001).

Τέσσερις διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες έχουν διεξαχθεί σε 1469 άρρηνες και θήλειες ασθενείς (2 έως 12 ετών) υπό γενική αναισθησία. Οι ασθενείς

τυχαιοποιήθηκαν είτε σε μονές ενδοφλέβιες δόσεις ondansetron (0,1 mg/kg για παιδιά βάρους 40 kg ή λιγότερο, 4 mg για παιδιά βάρους μεγαλύτερου των 40 kg, αριθμός ασθενών = 735)) ή σε εικονικό φάρμακο (αριθμός ασθενών = 734). Το φάρμακο της μελέτης χορηγήθηκε τουλάχιστον 30 δευτερόλεπτα αμέσως πριν ή μετά την εισαγωγή αναισθησίας. Το ondansetron ήταν σημαντικά αποτελεσματικότερο από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών συνοψίζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 5: Πρόληψη και θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου σε παιδιατρικούς ασθενείς – Ανταπόκριση στη θεραπεία εντός 24 ωρών

Μελέτη	Τελικό σημείο	ondansetron %	Εικονικό φάρμακο %	Τιμή p
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	χωρίς ναυτία	64	51	0,004
S3GT11	χωρίς έμετο	60	47	0,004

CR = χωρίς εμετογόνα επεισόδια, χρήση θεραπείας ανάγκης ή απόσυρση

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της ονδανσετρόνης παραμένουν αμετάβλητες σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Απορρόφηση

Από του στόματος χορηγούμενες μορφές:

Μετά από του στόματος χορήγηση η ονδανσετρόνη απορροφάται παθητικά και ολοκληρωτικά από τον γαστρεντερικό σωλήνα και υπόκειται σε μεταβολισμό πρώτης διόδου. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 1,5 ώρες μετά τη χορήγηση. Για δόσεις ανώτερες των 8 mg η αύξηση στη συστηματική έκθεση της ονδανσετρόνης ως προς τη δόση είναι αναλογικά μεγαλύτερη. Αυτό μπορεί να αντανακλά κάποια μείωση στο μεταβολισμό πρώτης διόδου σε υψηλότερες από του στόματος χορηγούμενες δόσεις.

Η μέση βιοδιαθεσιμότητα σε υγιείς άρρενες μετά από εφάπαξ χορήγηση δισκίου 8 mg είναι περίπου 55 έως 60%. Η βιοδιαθεσιμότητα ενισχύεται ελαφρώς από την παρουσία τροφής αλλά δεν επηρεάζεται από αντιόξινα.

Ενέσιμο διάλυμα:

Ισοδύναμη συστηματική έκθεση επιτυγχάνεται μετά από ενδομυϊκή και ενδοφλέβια χορήγηση ονδανσετρόνης.

Κατανομή

Η ονδανσετρόνη δε συνδέεται ιδιαίτερα με τις πρωτεΐνες (70 έως 76%).

Η διάθεση της ονδανσετρόνης μετά την από του στόματος, την ενδομυϊκή ή την ενδοφλέβια χορήγηση σε ενήλικες είναι παρόμοια με έναν όγκο κατανομής σε σταθερή κατάσταση περίπου 140L.

Βιομετασχηματισμός

Η κάθαρση της ονδανσετρόνης από τη συστηματική κυκλοφορία γίνεται κυρίως μέσω πολλαπλών ενζυματικών οδών του ηπατικού μεταβολισμού. Η έλλειψη του ενζύμου CYP2D6

(πολυμορφισμός της χημικής ουσίας debrisoquine) δεν έχει επίδραση στη φαρμακοκινητική της ονδανσετρόνης.

Αποβολή

Η κάθαρση της ονδανσετρόνης από τη συστηματική κυκλοφορία γίνεται κυρίως μέσω ηπατικού μεταβολισμού. Λιγότερο από 5% της απορροφημένης δόσης απεκκρίνεται αναλλοίωτο στα ούρα.

Η διάθεση της ονδανσετρόνης μετά την από του στόματος, την ενδομυϊκή ή την ενδοφλέβια χορήγηση είναι παρόμοια με καταληκτικό χρόνο ημιζωής περίπου 3 ώρες.

Για τα υπόθετα ο χρόνος υποδιπλασιασμού της απεκκριτικής φάσης εξαρτάται από το ρυθμό απορρόφησης της ονδανσετρόνης και όχι τη συστηματική κάθαρση και είναι περίπου 6 ώρες.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Φύλο

Έχουν παρατηρηθεί διαφορές στη βιοδιαθεσιμότητα της ονδανσετρόνης ως προς το φύλο, με τις γυναίκες να έχουν μεγαλύτερο ρυθμό και βαθμό απορρόφησης μετά από μία δόση από το στόμα και μειωμένη συστηματική κάθαρση και όγκο κατανομής (προσαρμοσμένο στο βάρος σώματος).

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 1 μηνός έως 17 ετών)

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 έως 4 μηνών (n=19) που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, η κάθαρση με βάση το σωματικό βάρος ήταν περίπου 30% χαμηλότερη από ότι σε ασθενείς ηλικίας 5 έως 24 μηνών (n=22), αλλά συγκρίσιμη με αυτή ασθενών ηλικίας 3 έως 12 ετών. Η ημιπερίοδος ζωής στον πληθυσμό ηλικίας 1 έως 4 μηνών αναφέρθηκε ότι είναι κατά μέσο όρο 6,7 ώρες συγκριτικά με 2,9 ώρες για ασθενείς ηλικιακού εύρους 5 έως 24 μηνών και 3 έως 12 ετών. Οι διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους στον πληθυσμό ασθενών 1 έως 4 μηνών μπορούν να εξηγηθούν μερικώς από το υψηλότερο ποσοστό του συνολικού σωματικού ύδατος στα νεογνά και τα βρέφη και τον μεγαλύτερο όγκο κατανομής για το υδατοδιαλυτά φάρμακα όπως η ονδανσετρόνη.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 3 έως 12 ετών που υποβλήθηκαν σε επιλεκτική χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία, οι απόλυτες τιμές κάθαρσης και όγκου κατανομής της ονδανσετρόνης μειώθηκαν συγκριτικά με τις τιμές σε ενήλικες ασθενείς. Και οι δύο παράμετροι αυξήθηκαν σε μία ευθύγραμμη σχέση με το βάρος και κατά την ηλικία των 12 ετών, οι τιμές πλησίαζαν περίπου αυτές νεαρών ενηλίκων. Όταν οι τιμές κάθαρσης και όγκου κατανομής ομαλοποιήθηκαν ως προς το βάρος σώματος, οι τιμές γι' αυτές τις παραμέτρους ήταν παρόμοιες μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων πληθυσμού. Η χρήση δοσολογίας με βάση το βάρος αντισταθμίζει τις μεταβολές που σχετίζονται με την ηλικία και είναι αποτελεσματική στην εξομάλυνση της συστηματικής έκθεσης σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση διεξήχθη σε 428 άτομα (ογκολογικοί ασθενείς, χειρουργικοί ασθενείς και υγιείς εθελοντές) ηλικίας 1 μηνός έως 44 ετών μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ονδανσετρόνης. Με βάση αυτή την ανάλυση η συστηματική έκθεση (AUC) μετά την από του στόματος ή την ενδοφλέβια χορήγηση σε παιδιά και εφήβους ήταν συγκρίσιμη με αυτή των ενηλίκων, με εξαίρεση τα βρέφη ηλικίας 1 έως 4 μηνών. Ο όγκος κατανομής συσχετίστηκε με την ηλικία και ήταν χαμηλότερος στους ενήλικες από ότι στα βρέφη και στα παιδιά. Η κάθαρση συσχετίστηκε με το βάρος αλλά όχι με την ηλικία, με εξαίρεση τα βρέφη ηλικίας 1 έως 4 μηνών. Είναι δύσκολο να αποφασισθεί εάν υπήρχε επιρόσθητη μείωση της κάθαρσης σχετιζόμενη με την ηλικία σε βρέφη ηλικίας 1 έως 4 μηνών, ή απλά έμφυτη μεταβλητότητα λόγω του μικρού αριθμού ατόμων που μελετήθηκαν σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Επειδή οι ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 6 μηνών θα λάβουν μόνο μία εφάπαξ δόση στη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο, η μειωμένη κάθαρση δεν φαίνεται να σχετίζεται κλινικά.

Ηλικιωμένοι

Μελέτες πρώιμης Φάσης I σε υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές έδειξαν ελαφρά μείωση σχετιζόμενη με την ηλικία, στην κάθαρση και αύξηση στην ημιπερίοδο ζωής της ονδανσετρόνης. Ωστόσο, η μεγάλη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων οδήγησε σε σημαντική επικάλυψη ως προς τις φαρμακοκινητικές παραμέτρους ανάμεσα σε νέα (<65 ετών) και σε ηλικιωμένα άτομα (≥ 65 ετών) και δεν υπήρχαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια ή στην αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε μεταξύ των νέων και των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο που συμμετείχαν στις CINV κλινικές μελέτες που να υποστηρίζουν μια διαφορετική σύσταση δοσολογίας για τους ηλικιωμένους.

Με βάση πιο πρόσφατες συγκεντρώσεις ονδανσετρόνης στο πλάσμα και μοντέλα έκθεσης-απόκρισης, προβλέπεται μεγαλύτερη επίδραση στην QTcF σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών συγκριτικά με τους νεότερους ενήλικες. Ειδικές πληροφορίες για τη δοσολογία παρέχονται σε ασθενείς άνω των 65 ετών και άνω των 75 ετών (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έχουν περιορισθεί σε ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση. Ωστόσο, αναμένεται ότι η ημιπερίοδος ζωής της ονδανσετρόνης σε ηλικιωμένους ασθενείς θα είναι παρόμοια με αυτή που έχει παρατηρηθεί σε υγιείς εθελοντές καθώς ο βαθμός αποβολής της ονδανσετρόνης μετά από χορήγηση υπόθετου δεν καθορίζεται από τη συστηματική κάθαρση.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 έως 60 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 της ονδανσετρόνης δε μεταβάλλεται.

Ειδικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία έχουν περιορισθεί σε ενδοφλέβια και από του στόματος χορήγηση. Ωστόσο, αναμένεται ότι η ημιπερίοδος ζωής της ονδανσετρόνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα είναι παρόμοια με αυτή που έχει παρατηρηθεί σε υγιείς εθελοντές καθώς ο βαθμός αποβολής της ονδανσετρόνης μετά από χορήγηση υπόθετου δεν καθορίζεται από τη συστηματική κάθαρση.

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 της ονδανσετρόνης μετά τη χορήγηση ενός υπόθετου, δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μία μελέτη σε κλωνοποιημένους διαύλους ιόντων της ανθρώπινης καρδιάς έδειξε ότι η ονδανσετρόνη έχει τη δυναμική να επηρεάζει την καρδιακή επαναπόλωση μέσω αποκλεισμού των διαύλων καλίου τύπου hERG σε κλινικά σχετιζόμενες συγκεντρώσεις. Έχει παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενη επιμήκυνση του QT σε μία πλήρη μελέτη του QT σε υγιείς εθελοντές (βλέπε παράγραφο 5.1 – Επιμήκυνση του QT).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Λακτόζη άνυδρος, μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, άμυλο αραβοσίτου προζελατινοποιημένο, στεατικό μαγνήσιο, Opadry OY-S-22909

Ενέσιμο διάλυμα Χλωριούχο νάτριο, κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, κιτρικό νάτριο και ύδωρ για ενέσεις.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν έχουν αναφερθεί για τα δισκία.

Το Vefron ενέσιμο διάλυμα δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο: 36 μήνες

Ενέσιμο διάλυμα (φύσιγγες): 24 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤ 25 °C.

Ενέσιμο διάλυμα: Φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤ 25 °C, μακριά από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Δισκία επικαλυμμένα με υμένιο:

Κουτί που περιέχει 1 blister των 15 δισκίων.

Ενέσιμο διάλυμα:

Κουτί που περιέχει ένα γυάλινο φιαλίδιο των 4mL ή των 2mL.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Δεν χρειάζονται ιδιαίτερες οδηγίες χρήσης για τα δισκία.

Φύσιγγες:

Οι φύσιγγες ενέσιμου διαλύματος ονδανσετρόνης δεν πρέπει να μπαίνουν σε κλίβανο αποστείρωσης.

Συμβατότητα με ενδοφλέβια υγρά:

Το Vefron ενέσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται στην ίδια σύριγγα ή σε κατά σταγόνα έγχυση μαζί με οποιοδήποτε άλλο φάρμακο.

Το Vefron ενέσιμο διάλυμα 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 Vefron ενέσιμο διάλυμα 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 της ονδανσετρόνης έχουν γίνει με σάκους και συσκευές από χλωριούχο πολυβινύλιο που χρησιμοποιούνται για εγχύσεις. Ικανοποιητική σταθερότητα επίσης παρέχεται με τη χρήση σάκων από πολυαιθυλένιο ή γυάλινων φιάλων τύπου 1.
Διαλύματα ονδανσετρόνης σε χλωριούχο νάτριο 0,9% w/v ή σε γλυκόζη 5% w/v είναι σταθερά σε σύριγγες από πολυπροπυλένιο.

Θεωρείται ότι το ενέσιμο διάλυμα ονδανσετρόνης 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: Η ονδανσετρόνη 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 την ονδανσετρόνη σε συσκευή τύπου Y, για πυκνότητες ονδανσετρόνης 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 της ονδανσετρόνης. 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.

Κεφταζιδίμη:

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 κεφταζιδίμης) 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 έως 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 Y που χρησιμοποιείται για εγχύσεις, σε συνδυασμό με 8 έως 16 mg ονδανσετρόνης που διαλύεται σε 50 – 100 mL ενός συμβατού υγρού για έγχυση και εγχέεται για διάστημα περίπου 15 λεπτών.

Η συμβατότητα μεταξύ δεξαμεθαζόνης νατριοφωσφορικής και ονδανσετρόνης 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 ονδανσετρόνης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

OPUS - MATERIA Ε.Π.Ε.

Παλαιολόγου 33, Π. Φάληρο, 175 64,

τηλ: 210 9408420, Fax: 210 9412333,

e-mail: info@OpusMateria.gr, url: www.opusmateria.gr

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

A) Δισκία:

Vefron f.c. tab 8mg/tab: ΕΟΦ/26115/17-04-2013

Vefron f.c. tab 4mg/tab: ΕΟΦ/41909/24-09-2008

B) Ενέσιμο διάλυμα:

Vefron inj. sol. 8mg/4mL: ΕΟΦ/41912/24-9-2008

Vefron inj. sol. 4mg/2mL: ΕΟΦ/41911/24-9-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

A) Δισκία:

Vefron f.c. tab 8mg/tab: ΕΟΦ/80101/18-12-2006

Vefron f.c. tab 4mg/tab: ΕΟΦ/80100/18-12-2006

B) Ενέσιμο διάλυμα:

Vefron inj. sol. 8mg/4mL: ΕΟΦ/80098/18-12-2006

Vefron inj. sol. 4mg/2mL: ΕΟΦ/31720/18-12-2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

19-7-2022