

VEFRON®

Ondansetron

f.c. tabs 4 & 8mg/tab
inj. sol. 4mg/2ml & 8mg/4ml vial

Σύνθεση: Δραστική ουσία: Ondansetron hydrochloride dihydrate. Έκδοχα: *Διακία:* Lactose anhydrous, Microcrystalline cellulose, Maize starch pregelatinised, Magnesium stearate, Opadry. *Ενέσιμα:* Citric acid, Sodium citrate, Sodium chloride, Water for injections.

Φαρμακοτεχνική μορφή: Διακία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο. Ενέσιμο διάλυμα για ενδοφλέβια χορήγηση.

Περιεκτικότητα σε δραστική ουσία: Κάθε δισκίο περιέχει ondansetron hydrochloride dihydrate, που αντιστοιχεί σε 4mg ή 8mg ondansetron. Κάθε φιαλίδιο περιέχει ondansetron hydrochloride dihydrate, που αντιστοιχεί σε 4mg ή 8mg ondansetron

Περιγραφή συσκευασίας: Κουτί που περιέχει 1 blister των 15 δισκίων ή γυάλινο φιαλίδιο των 2ml ή των 4ml.

Παρασκευαστής: Generpharm A.E. (Διακία) -ΦΑΜΑΡ Α.Β.Ε. (Ενέσιμο διάλυμα).

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: OPUS-MATERIA Ε.Π.Ε. -Παλαιολόγου 33-175 64 Π. Φάληρο-Αττική

ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΓΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΠΟΥ ΣΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΕ Ο ΓΙΑΤΡΟΣ ΣΑΣ

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 διά μέσου των 5HT₃-υποδοχέων. Το ondansetron δεσμεύει την έναρξη αυτού του αντανακλαστικού. 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 έμση μέσω ενός κεντρικού μηχανισμού. Έτσι, η δράση του ondansetron στην αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου, που προκαλούνται από κυταροτοξική 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 κυταροτοξική θεραπεία. Η δράση του ondansetron στον έμετο, που προκαλείται από τα οπιούδια, δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Το ondansetron δεν μεταβάλλει τις πυκνότητες της προλακτίνης στο πλάσμα.

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 συκέντρωση 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 είναι βιοισόδυναμα. 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 βιοισόδυναμα με ένα δισκίο των 4mg. Ομοίως 10ml σιρόπι είναι βιοισόδυναμα με ένα δισκίο των 8mg ή δύο δισκία των 4mg. Ένα δισκίο των 24mg είναι βιοισόδυναμα με τρία δισκία των 8mg. Η διάθεση του ondansetron μετά τη χορήγηση από το στόμα, ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια είναι παρόμοια, με τελικό χρόνο υποδιπλασιασμού περίπου 3 ώρες και σταθερό όγκο κατανομής περίπου 140 λίτρα. Η χορήγηση 4mg ondansetron με ενδοφλέβια στάγδην έγχυση, επιτυγχάνει σε πέντε λεπτά ανώτατη στάθμη στον ορό, περίπου 65ng/ml. Η χορήγηση 4mg ondansetron με ενδομυϊκή, επιτυγχάνει σε δέκα λεπτά ανώτατη στάθμη στον ορό, περίπου 25ng/ml. Η συστηματική διάθεση, μετά από χορήγηση 4mg ondansetron ενδομυϊκή ή ενδοφλέβια είναι ισοδύναμη. Μετά την χορήγηση ενός υποθέτου ondansetron, οι συγκεντρώσεις του ondansetron στο πλάσμα ανιχνεύονται μεταξύ 15 και 60 λεπτών μετά τη δόση. Οι συγκεντρώσεις αυξάνονται ουσιαστικά με γραμμικό τρόπο, έως ότου φθάσουν στη μεγαλύτερη συκέντρωση 20-30ng/ml, συνήθως 6 ώρες μετά τη δόση. Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος μετά μειώονται, αλλά με πιο αργό ρυθμό, από εκείνον που παρατηρείται μετά τη διά του στόματος χορήγησης, λόγω της συνεχίζουσας απορρόφησης του ondansetron. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της απεκκριτικής φάσης εξαρτάται από το ρυθμό απορρόφησης του ondansetron και όχι της συστηματικής κθάρασης 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 κθάραση 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. Μελέτες σε υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές έχουν δείξει ελαφρά αμείνωση, 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 κθάραση 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 κθάρασης και όγκου κατανομής του ondansetron μειώθηκαν μετά από τη χορήγηση μιας ενδοφλέβιας δόσης 2mg (3-7ετών) ή 4mg (8-12 ετών). Το μέγεθος της μεταβολής εξαρτάται από την ηλικία, με μείωση της κθάρασης στα 300ml/min, στην ηλικία των 12 ετών και 100ml/min, στην ηλικία των 3 ετών. Ο όγκος κατανομής μειώθηκε στα 75lit, στην ηλικία των 12 ετών και στα 17lit, στην ηλικία των 3 ετών. Η χρήση του ondansetron, ανάλογα με το βάρος σώματος (0,1mg/kg βάρους σώματος με μέγιστη δόση τα 4mg) αντισταθμίζει τις μεταβολές και είναι αποτελεσματική στην αμολοποίηση της συστηματικής έκθεσης στα παιδιά. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κθάραση κρεατίνης > 15ml/λεπτό), η συστηματική κθάραση 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 κθάραση μειώνεται σημαντικά, με παρατεταμένους χρόνους υποδιπλασιασμού (15-32 ώρες) και την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα να αυγίνει το 100%, λόγω μειωμένου προσυμπαθητικού μεταβολισμού. Η φαρμακοκινητική του ondansetron, μετά τη χορήγηση ενός υποθέτου, δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια: Από μελέτες καρκινογένεσης 2 ετών, σε αρουραίους και ποντικούς, δεν προέκυψαν ενδείξεις καρκινογένεσης, για δόσεις μέχρι 10 και 30mg/kg την ημέρα αντίστοιχα. Το ondansetron δεν απεδείχθη μεταλλαξιογόνο σε δοκιμασίες μεταλλαξιογένεσης. Από του στόματος χορήγηση ondansetron, σε δόσεις μέχρι 15mg/kg την ημέρα, δεν επηρέασε τη γονιμότητα και την αναπαραγωγή σε αρσενικούς και θηλυκούς αρουραίους. **Επίπλεον για το ενέσιμο διάλυμα:** Μία μελέτη σε κλωνιοποιημένους διαλύους ιόντων ανθρωπίνης καρδιάς, έδειξε ότι το ondansetron έχει τη δυνατότητα να επηρεάζει την καρδιακή επαναπόλωση μέσω αποκλεισμού των διαύλων καλίου τύπου HERG. Η κλινική σημασία του ευρήματος είναι άγνωστη.

Ενδείξεις: Το Vefron ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου, που προκαλούνται από την κυταροτοξική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Το Vefron ενδείκνυται επίσης για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου.

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησια σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του ιδιοσκευάσματος.

Δοσολογία & τρόπος χορήγησης: Από το στόμα ή ενδοφλέβια.

Ναυτία και έμετος που προκαλούνται από Χημειοθεραπεία και Ακτινοθεραπεία: **Ενήλικοι:** Το μετογόνιο δυναμικό της θεραπείας του καρκίνου ποικίλει, ανάλογα με τα δολογοικά σχήματα και τους συνδυασμούς, που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Το Vefron χορηγείται εκτός από του στόματος και ενδοφλέβια, γεγονός που επιτρέπει ευελιξία στον τρόπο χορήγησης και δοσολογίας. Η δοσολογία του Vefron injection κυμαίνεται από 8-32mg ημερησίως και επιλέγεται όπως αναφέρεται παρακάτω. **Σε ήπια μετογόνιο Χημειοθεραπεία και Ακτινοθεραπεία:** Για ασθενείς, που χρησιμοποιούν μετογόνιο χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, το Vefron μπορεί να χρησιμοποιηθεί, είτε από το στόμα (ως δισκία), είτε με ενδοφλέβια ένεση. Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι 8mg, 1-2 ώρες αμέσως πριν από τη θεραπεία. Η συνιστώμενη ένεση δόση είναι 8mg και χορηγείται σε βραδεία ενδοφλέβια ένεση, αμέσως πριν από τη θεραπεία. Για την προφύλαξη από καθυστερημένο ή παρατεταμένο έμετο, μετά τις πρώτες 24 ώρες, η χορήγηση πρέπει να συνεχίζεται, από το στόμα, με το θεραπευτικό σχήμα 8mg κάθε 12 ώρες για 5 το πολύ ημέρες. **Έντονα Μετογόνιο Χημειοθεραπεία:** Για ασθενείς, που χρησιμοποιούν έντονα μετογόνιο χημειοθεραπεία, π.χ. υψηλή δόση οισιπτατίνης, το Vefron μπορεί να χρησιμοποιηθεί, είτε από του στόματος, είτε με ενδοφλέβια ένεση. Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι 24mg συγχρηγογούμενα με 12mg από του στόματος dexamethasone sodium phosphate, 1-2 ώρες πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Μία δόση των 8mg Vefron 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, είτε με συνηθισμένη έγχυση 1mg/ώρα, για 24 το πολύ ώρες. Εναλλακτικά, με συνηθισμένη ενδοφλέβια έγχυση, σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών, 32mg αμέσως πριν από τη θεραπεία. Δόσεις μεγαλύτερες από 8mg και έως 32mg Vefron 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 δολογοικού σχήματος πρέπει να προσορίζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της αναμενόμενης μετογόνιας ανταπόκρισης. Η αποτελεσματικότητα του Vefron σε έντονα μετογόνιο 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 από τις πρώτες 24 ώρες, η χορήγηση πρέπει να συνεχίζεται από το στόμα, με θεραπευτικό σχήμα 8mg κάθε 12 ώρες, για 5 το πολύ ημέρες. **Παιδιά:** Το Vefron χορηγείται σε βραδεία ενδοφλέβια ένεση των 5mg/m² ή με συνηθισμένη ενδοφλέβια έγχυση, με διάρκεια ενγύσεως τουλάχιστον 15 λεπτά, αμέσως πριν αρχίσει η χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη στη συνέχεια από 4mg από το στόμα κάθε 12 ώρες, για 5 το πολύ ημέρες. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Το Vefron 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 μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου, το Vefron μπορεί να χορηγείται, είτε από το στόμα, είτε με ενδοφλέβια 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, Vefron ενέσιμο, σε μία δόση των 4mg με βραδεία ενδοφλέβια 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 ένεση. **Παιδιά άνω των 2 ετών:** Για την πρόληψη της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου, το Vefron μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε δόση 0,1mg/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 Vefron μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε δόση 0,1mg/kg βάρους σώματος, με μέγιστη δόση 4mg. Η χρήση των διακλών γι' αυτή την ένδειξη, δεν συνιστάται στα παιδιά. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Vefron σε παιδιά 2 ετών και κάτω. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Η εμπειρία είναι περιορισμένη στη χρήση του Vefron για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου στους ηλικιωμένους, εν τούτοις το Vefron είναι καλά ανεκτό σε ασθενείς άνω των 65 ετών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. **Ασθενείς με Νεφρική Ανεπάρκεια:** Δε χρειάζεται να μεταβληθεί η ημερήσια δόσολογία, η συχνότητα της δόσολογίας, 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. Σ' αυτούς τους ασθενείς, η συνολική δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8mg και γι' αυτό συνιστάται η ενδοφλέβια ή από του στόματος χορήγηση. **Ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό/ Sparateίνης/ Debrisoquinine:** Σε άτομα που βεβαιώνεται ότι έχουν πτωχό μεταβολισμό sparateίνης και debrisoquinine, ο χρόνος υποδιπλασιασμού του Vefron δεν μεταβάλλεται. Συνεπώς, σ' αυτούς τους ασθενείς, επαναλαμβανόμενες δόσεις επιτυγχάνουν στον ορό του αίματος ίδιες στάθμες με τις αντίστοιχες του γενικού πληθυσμού. Δε χρειάζεται αλλαγή της ημερήσιας δόσολογίας και της συχνότητας της δόσολογίας.

Ειδικές προφυλάξεις και προειδοποιήσεις: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει υπερευαισθησία σε άλλους εκλεκτικούς ανταγωνιστές των 5HT₂-υποδοχέων. Επειδή το Vefron αυξάνει το χρόνο διάβασης από το παχύ έντερο, οι ασθενείς με συμπτώματα ύστερης εντερικής απόφραξης θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση του. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:** -Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Vefron και φαρμάκων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. -Το Vefron δεν εδειξε κλινικά σημαντική επίδραση στη συστολική και διαστολική πίεση του αίματος και τον αριθμό των σφύζων, κατά τη διάρκεια της εγχείρησης ή μετεγχειρητικά. -Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας και κατά την ανάρρωση, στη θεραπεία με placebo και Vefron, σε ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκαν διάφορα αναισθητικά φάρμακα. Στις κλινικές μελέτες αξιολόγησης της πιθανότητας αλληλεπίδρασης του Vefron με φάρμακα που χορηγούνται προ, κατά τη διάρκεια και μετά την αναισθησία, περιελήφθηκαν τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα. Ιδιαίτερα μελετήθηκε η πιθανότητα αλληλεπίδρασης με τα ακόλουθα φάρμακα: **Προνάρκωση:** Ευρωπαϊκές μελέτες: βενζοδιαζεπίνες (συμπεριλαμβανομένων της διαζεπάμης και της τεμαζεπάμης). Μελέτες ΗΠΑ: βενζοδιαζεπίνες με η χωρίς οπιοειδή, **Φάρμακα αναισθησίας:** thiopentone, methohexitane, thiamylal, **Διατηρητή της αναισθησίας:** Υποξείδιο του αζώτου/οξείδιο σε συνδυασμό με αλογονωμένα παράγωγα όπως enflurane ή isoflurane. **Ανάλυση:** Χρησιμοποιήθηκαν διάφορα οπιοειδή όπως μορφίνη, fentanyl, alfentanil, sufentanil, paraveretum, πεθιδίνη. **Μυοχαλαρωτικά:** Χρησιμοποιήθηκαν διάφορα μυοχαλαρωτικά όπως atracurium, vecuronium, pancuronium, tubocurarine και succinylcholinium. **Αναστορέυ μυοχαλαρωτικής:** Χρησιμοποιήθηκαν νεοστιγμίνη, ατροπίνη, edrophonium glycopyrrolate. Από τις μελέτες προέκυψε ότι το Vefron δεν παρουσιάζει καμία σημαντική αλληλεπίδραση με τα ανωτέρω φάρμακα. Δεν υπάρχουν στοιχεία, που να αποδεικνύουν ότι το Vefron προκαλεί ή αναστέλλει τον μεταβολισμό άλλων φαρμάκων, που συνήθως χορηγούνται μαζί του. Ειδικές μελέτες έχουν δείξει ότι το Vefron δεν έχει αλληλεπίδραση με την αλκοόλη, τεμαζεπάμ, φροσεμίδη, tramadol και propofol.

Κύηση και γαλουχία: **Κύηση:** Το Vefron δεν είναι τετατόνο στα ζώα. Δεν υπάρχει εμπειρία στους ανθρώπους. Όπως και με άλλα φάρμακα, το Vefron δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης, ιδιαίτερα το πρώτο τρίμηνο, εκτός αν τα αναμενόμενα οφέλη θεωρηθούν ότι υπερκαλύπτουν κάθε πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. **Γαλουχία:** Δοκιμασίες έχουν δείξει ότι το Vefron απεκκρίνεται στο γάλα των ζώων. Γι' αυτό, συνιστάται οι μητέρες, που λαμβάνουν Vefron, να μη θηλάζουν τα βρέφη τους.

Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Σε ψυχοκινητικές δοκιμασίες, το Vefron δεν μειώνει την ικανότητα εκτέλεσης εργασιών, ούτε ασκεί κατασταλτική ενέργεια.

Υπερδόσολαση: Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την υπερβολική λήψη Vefron. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα συμπτώματα ήταν παρόμοια με αυτά που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τις συνιστώμενες δόσεις. Δύο ασθενείς, που έλαβαν αντίστοιχα 84mg και 145mg ενδοφλέβια, ανέφεραν μόνο ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες, που δεν απαιτούν δραστική αντιμετώπιση θεραπείας. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το Vefron, επομένως, σε περιπτώσεις 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.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να συμβούν: κεφαλαλγία, αίσθημα θερμότητας ή ερυθρότητας, λόξυγος και, ενίοτε, ασυμπτωματική αύξηση στους ελέγχους της ηπατικής λειτουργίας. Το Vefron αυξάνει το χρόνο διάβασης των τροφών στο παχύ έντερο και σε μερικούς ασθενείς μπορεί να προκαλέσει δυσκοιλιότητα. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά άμεσων αντιδράσεων υπερευαισθησίας, μερικές φορές σοβαρά, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας. Έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά εξφυρωματικών αντιδράσεων, όπως βολβοστοφικές κρίσεις / δυστονικές αντιδράσεις, χωρίς οριστικά στοιχεία παράτασης των κλινικών συμπτωμάτων. Σπάνια, έχουν παρατηρηθεί επιληπτικοί σπασμοί. Σπάνια, έχουν αναφερθεί πόνος στο θώρακα, με ή χωρίς κατασπαση του ST τμήματος, αρρυθμίες, υπόταση και βραδυκαρδία. Κατά τη διάρκεια ταχείας ενδοφλέβιας χορήγησης του Vefron, έχουν αναφερθεί σπάνια περιστατικά παροδικών οπτικών διαταραχών (π.χ. θάμβος οράσεως) και ζάλη. Έχουν αναφερθεί, περιστατικά, τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Οδηγίες χρήσης / χειρισμού: Δε χρειάζονται ιδιαίτερες οδηγίες χρήσης για τα επικαλυμμένα με υμένιο δισκία. **Συμβατότητα με ενδοφλέβια υγρά:** Το ενόσιμο Vefron πρέπει να αναμειγνύεται μόνο με τα συνιστώμενα διαλύματα για έγχυση. Για την τήρηση της ορθής φαρμακευτικής πρακτικής, τα ενδοφλέβια διαλύματα πρέπει να ετοιμάζονται την ώρα που θα γίνει η έγχυση. Εν τούτοις, έχει διαπιστωθεί ότι το ενόσιμο Vefron 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 Vefron έχουν γίνει με σάκους και συσκευές από χλωριούχο πολυβινύλιο, που χρησιμοποιούνται για έγχυσις. Ικανοποιητική σταθερότητα, επίσης, παρέχεται με τη χρήση σάκων από πολυαιθυλένιο ή γυάλινες φιάλες τύπου I. Διαλύματα Vefron σε χλωριούχο νάτριο 0,9%w/v ή σε γλυκόζη 5% w/v είναι σταθερά σε σύριγγες από πολυπροπυλένιο. Θεωρείται ότι το ενόσιμο Vefron όταν αναμειγνύεται με άλλα συμβατά υγρά για έγχυσις είναι σταθερό σε σύριγγες από πολυπροπυλένιο. **Σημειώσεις:** Το παρασκευάσμα πρέπει να διατηρείται σε κατάλληλες όσμητες συνθήκες, όταν απαιτείται παράταση του χρόνου διατήρησής του.

Συμβατότητα με άλλα φάρμακα: Το Vefron μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβια έγχυση 1 mg/ώρα, με σάκκο ή αντίλη, που χρησιμοποιούνται για έγχυσις. Τα παρακάτω αναφερόμενα φάρμακα είναι δυνατόν να χορηγηθούν μαζί με το Vefron, σε συσκευή τύπου Y, για πυκνότητες ondansetron, που κυμαίνονται από 16 έως 160 μικρογραμμάρια /ml (π.χ 8 mg/500 ml και 8mg/50ml αντίστοιχα). **Cisplatin-Σισπλατίνη:** Πυκνότητες μέχρι 0,48 mg/ml (π.χ. 240mg σε 500ml) που χορηγούνται από μία έως οκτώ ώρες. **5-Fluorouracil-5-Φθοριοουρακίλη:** Πυκνότητες μέχρι 0,8 mg/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 Vefron. 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 9,9mg/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 0,14mg/ml έως 0,25mg/ml (π.χ. 72mg σε 500ml έως 250mg σε 1 λίτρο) χορηγούνται για διάστημα από 30 λεπτά έως 1 ώρα. **Ceftazidime-Κεφαζιδίμη:** Δόσεις που κυμαίνονται από 250mg έως 2000mg, διαλύονται σε διασπασταμένο ενόσιμο νερό, σύμφωνα με τις οδηγίες του παραγωγού (π.χ. 2,5ml για 250mg και 10ml για 2g κεφαζιδίμης) και χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση, διαρκείας περίπου πέντε λεπτών. **Cyclophosphamide -Κυκλοφωσφαμίδη:** Δόσεις που κυμαίνονται από 100mg έως 1g, διαλύονται σε διασπασταμένο ενόσιμο νερό, με 100mg/5ml κυκλοφωσφαμίδης, όπως συνιστάται από τον παραγωγό και χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση, διαρκείας περίπου πέντε λεπτών. **Doxorubicin-Δοξορουβικίνη:** Δόσεις που κυμαίνονται από 10-100mg, διαλύονται σε διασπασταμένο ενόσιμο νερό, με 10mg/5ml δοξορουβικίνης, όπως συνιστάται από τον παραγωγό και χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση, διαρκείας περίπου πέντε λεπτών. **Dexamethasone - Δεξαμεθαζόνη:** 20mg δεξαμεθαζόνης νατριωφοσφορικής χορηγούνται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση, για διάστημα 2 - 5 λεπτά, με συσκευή τύπου Y, που χρησιμοποιείται για έγχυσις, σε συνδυασμό με 8 ή 32mg ondansetron που διαλύεται σε 50-100ml ενός συμβατού υγρού για έγχυση και εγχέεται για διάστημα περίπου 15 λεπτών. Η συμβατότητα, μεταξύ δεξαμεθαζόνης νατριωφοσφορικής και ondansetron, έχει αποδειχθεί με τη χορήγηση των δύο φαρμάκων, μέσω της ίδιας συσκευής, σε πυκνότητες 32mg-2,5mg/ml δεξαμεθαζόνης νατριωφοσφορικής και 8mgcg-1mg/ml ondansetron.

Ασυμβατότητα: Τίποτα δεν έχει αναφερθεί για τα δισκία. Το Vefron ενόσιμο διάλυμα δεν πρέπει να χορηγείται στη ίδια σύριγγα ή σε κατά σταγόνα έγχυση μαζί με οποιαδήποτε άλλο φάρμακο. Το Vefron ενόσιμο διάλυμα θα πρέπει να αναμειγνύεται μόνο με τα συνιστώμενα ενδοφλέβια υγρά για έγχυση.

Ημερομηνία λήξης του προϊόντος: Αναγράφεται στην εσωτερική και εξωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία αυτή έχει παρέλθει, μην το χρησιμοποιείτε.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος: **Διακία:** Φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤25°C. **Ενόσιμο:** Φυλάσσεται σε θερμοκρασία ≤25°C, μακριά από το φως.

Το φάρμακο αυτό χορηγείται μόνο για νοσοκομειακή χρήση.

OPUS-MATERIA Ε.Π.Ε.
Παλαιολόγου 33
175 64 Π, Φάληρο Τηλ.: 210.9408420
e-mail: opus@accf.gr



OPUS-MATERIA Ε.Π.Ε.

2518204-21-10