

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ZODATRON®

ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Zodatron®
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ: Το Zodatron® περιέχει ως δραστική ουσία ondansetron hydrochloride dihydrate. Το ondansetron με τη μορφή ρακεμικού μίγματος είναι ένας ελεγκτικός ανταγωνιστής της σεροτονίνης για τους υποδοχείς σεροτονίνης τύπου 3. Χημική ονομασία (\pm) 1, 2, 3, 9-tetrahydro-5-methyl-3-[(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]-4H-carbazol-4-one, monohydrochloride, dihydrate. Εμπειρικός τύπος: C₁₅H₁₆N₂ O HCl·H₂O. Το ondansetron HCl dihydrate είναι υπόλευκη σκόνη διαλυτή στο νερό και το φυσιολογικό υγρό. Το Zodatron® φέρεται μορφοποιημένο σε **δισκία 8mg** επικαλυμμένα με λεπτό μένιο που περιέχουν 10mg ondansetron HCl. 2ΗμΙ που αντιστοιχούν σε 8mg ελεύθερης βάσης ondansetron. **Ενέσιμο διάλυμα 8mg/4ml.** Σε κάθε φιάλη 4ml του ενέσιμου διαλύματος Zodatron®, αντιστοιχούν 2mg ελεύθερης βάσης ondansetron σε κάθε 1 ml διαλύματος.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Zodatron® ενέσιμο και δισκία ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Το Zodatron® ενέσιμο και δισκία ενδείκνυνται επίσης για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Από το στόμα, ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. Τοποθετείται πάνω στη γλώσσα, όπου θα διαλυθεί μέσα σε δευτερόλεπτα. **Ναυτία και έμετος που προκαλούνται από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία:** Το εμετογόνο δυναμικό της θεραπείας του καρκίνου ποικίλει ανάλογα με τα δραστικά σχήματα και τους συνδυασμούς που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Το Zodatron® χορηγείται εκτός από το στόματος ενδομυϊκά και ενδοφλέβια, γεγονός που επιτρέπει ευελιξία στον τρόπο χορήγησης και δοσολογίας. Η δοσολογία του Zodatron® injection κυμαίνεται από 8-32 mg ημερησίως και επιλέγεται όπως αναφέρεται παρακάτω. **Σε ήπια εμετογόνα χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία:** Για ασθενείς που χρησιμοποιούν εμετογόνα χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, το Zodatron® μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε από το στόμα (ως δισκία) είτε με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση. Η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου διαλύματος Zodatron® είναι 8 mg και χορηγείται σε βραδεία ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση αμέσως πριν τη θεραπεία. Για την προφύλαξη από καθυστερημένο ή παρατεταμένο έμετο μετά τις πρώτες 24 ώρες, το Zodatron® πρέπει να συνεχίζεται με χορήγηση από το στόμα με το θεραπευτικό σχήμα 8 mg κάθε 12 ώρες για 5 το πολύ ημέρες.

Έντονα εμετογόνα χημειοθεραπεία: Για ασθενείς που χρησιμοποιούν έντονα εμετογόνα χημειοθεραπεία, π.χ. υψηλή δόση σπλατίνης, το Zodatron® μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε από το στόμα είτε με ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση. Η συνιστώμενη δόση από το στόμα είναι 24mg συγχρησιμοποιούμενα με 12 mg από το στόμα dexamethasone sodium phosphate 1-2 ώρες πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Μία δόση των 8 mg Zodatron® μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση αμέσως πριν από τη χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη είτε από 8 mg κάθε 2-4 ώρες, για 2 ακόμη δόσεις ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά, είτε με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 1 mg/ώρα για 24 το πολύ ώρες. Εναλλακτικά, με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα τουλάχιστον 15 λεπτών, 32 mg αμέσως πριν από τη θεραπεία 1-2 ώρες πριν από τη θεραπεία. Δόσεις μεγαλύτερες από 8 mg και έως 32 mg Zodatron® χορηγούνται μόνον ενδοφλέβια διαλυμένες σε 50-100 ml φυσιολογικού ορού ή σε άλλο συμβατό υγρό για έγχυση (βλέπε Οδηγίες χρήσης/χειρισμού) σε διάστημα όχι μικρότερο των 15 λεπτών. Η επιλογή του δοσολογικού σχήματος πρέπει να προσδιορίζεται ανάλογα με τη σοβαρότητα της αναμενόμενης εμετογόνου ανταπόκρισης. Η αποτελεσματικότητα του Zodatron® σε έντονα εμετογόνα χημειοθεραπεία είναι δυνατόν να αυξηθεί με τη χορήγηση συμπληρωτικής δόσης 20 mg dexamethasone sodium phosphate πριν τη χημειοθεραπεία. Για την προφύλαξη από καθυστερημένο ή παρατεταμένο έμετο μετά τις πρώτες 24 ώρες το Zodatron® πρέπει να συνεχίζεται με χορήγηση από το στόμα με το θεραπευτικό σχήμα 8 mg κάθε 12 ώρες για 5 το πολύ ημέρες. **Παιδιά:** Το Zodatron® χορηγείται σε βραδεία ενδοφλέβια ένεση των 5 mg/m² ή με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση με διάρκεια έγχυσης τουλάχιστον 15 λεπτά, αμέσως πριν αρχίσει η χημειοθεραπεία, ακολουθούμενη στη συνέχεια από 4 mg από το στόμα κάθε 12 ώρες, για 5 το πολύ ημέρες. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Το Zodatron® 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 Zodatron® 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 ή 8 mg μία ώρα πριν την αναισθησία ακολουθούμενα από 8 mg σε διάστημα 8 ωρών για 2 ακόμη δόσεις. Εναλλακτικά, Zodatron® ενέσιμο, σε μία δόση των 4 mg με βραδεία ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση κατά την εισαγωγή στην αναισθησία. Για την θεραπεία της εγκατασταθείσης μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου, συνιστάται η χορήγηση μίας δόσης των 4 mg με βραδεία ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή ένεση. **Παιδιά άνω των 2 ετών:** Για την πρόληψη της ναυτίας και του εμέτου μετεγχειρητικά σε παιδιά που έχουν χειρουργηθεί μετά από γενική αναισθησία, το Zodatron® μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε δόση 0,1 mg/Kg βάρους σώματος με μέγιστη δόση 4 mg είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια είτε μετά την εισαγωγή στην αναισθησία. Για τη θεραπεία της εγκατασταθείσης μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου στα παιδιά, το Zodatron® μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε δόση 0,1 mg/Kg βάρους σώματος με μέγιστη δόση 4 mg είτε πριν είτε κατά τη διάρκεια είτε μετά την εισαγωγή στην αναισθησία. Για τη θεραπεία της εγκατασταθείσης μετεγχειρητικής ναυτίας και εμέτου στα παιδιά, το Zodatron® μπορεί να χορηγηθεί με βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε δόση 0,1 mg/Kg βάρους σώματος με μέγιστη δόση 4 mg. Η χρήση των από το στόμα μορφών για αυτή την ένδειξη στα παιδιά δεν συνιστάται. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Zodatron® σε παιδιά 2 ετών και κάτω. **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Η εμπειρία είναι περιορισμένη στη χρήση του Zodatron® για την πρόληψη και τη θεραπεία της μετεγχειρητικής ναυτίας και του εμέτου στους ηλικιωμένους, εν τούτοις το Zodatron® 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 Zodatron® μειώνεται σημαντικά και ο χρόνος υποδιπλασιασμού στον ορό του αίματος παρατείνεται σημαντικά. Σ' αυτούς τους ασθενείς η συνολική ημερησία δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 8 mg και γι' αυτό συνιστάται η ενδοφλέβια ή από το στόματος χορήγηση. **Ασθενείς με μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού Ξπαρτείνης/Debrisίου:** Σε άτομα που θεωρούνται ότι έχουν πτωχό μεταβολισμό σπαρτείνης και debrisίου, ο χρόνος υποδιπλασιασμού του Zodatron® 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 ημερησίας δοσολογίας και της συχνότητας δοσολογίας. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος. **Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση:** Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έχουν παρουσίαση υπερευαίσθησης σε άλλους ελεγκτικούς ανταγωνιστές των 5HT₃ υποδοχών. Επειδή το Zodatron® αυξάνει το χρόνο διάβασης στο πάχος άνετρο, οι ασθενείς με συστηματικά υποείνα ενεργητική απόρροη θα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση του. Το Zodatron® επιγλώσσια δισκία περιέχει ασπαρτάμη και γι' αυτό θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με φαιλοκτενουρία. **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων:** Δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι το Zodatron® προκαλεί ή αναστέλλει το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων που συνήθως χορηγούνται μαζί του. Ειδικές μελέτες έχουν δείξει ότι δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις όταν το Zodatron® χορηγείται με αλκοόλη, τριαιζιπρίνη, φουροσεμίδη, τραμαδόλη και προπυραδόλη. Η χρήση ιπεκακουάνας για τη θεραπεία υπερβολικής λήψης του Zodatron® δεν ενδείκνυται καθώς οι ασθενείς μάλλον δεν πρόκειται να ανταποκριθούν λόγω της αντιεμετικής δράσης του ίδιου του Zodatron®. Φαυτοσίλην καρβαμαζεπίνη και ριφαμπικίνη: Σε ασθενείς που χορηγούνται ισχυροί επαγωγείς του CYP3A4 (δηλ. Φαυτοσίλην, καρβαμαζεπίνη και ριφαμπικίνη), η από το στόματος κάθαρση του Zodatron® αυξήθηκε και οι συγκεντρώσεις του Zodatron® στο αίμα μειώθηκαν. Τραμαδόλη: Στοιχεία από μικρές μελέτες δείχνουν ότι το Zodatron® μπορεί να μειώσει την αναλγητική δράση της τραμαδόλης. **Κύηση και γαλουχία: Κύηση:** Το Zodatron® είναι τετατογόνο στα ζώα. Η ασφάλεια χρήσης του Zodatron® 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 μετεβρυχική ανάπτυξη. Πάντως καθώς οι μελέτες με πειραματόζωα δεν προβλέπουν πάντα ανταπόκριση στον άνθρωπο, η χρήση του Zodatron® στην εγκυμοσύνη δεν ενδείκνυται. **Γαλουχία:** Δοκιμασίες έχουν δείξει ότι το Zodatron® απεκρίνεται στο γάλα των ζώων. Γι' αυτό συνιστάται οι μητέρες που λαμβάνουν Zodatron® να μην θηλάζουν τα βρέφη τους. **Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:** Σε ψυχοκινητικές δοκιμασίες το Zodatron® δεν μειώνει την ικανότητα εκτέλεσης εργασιών ούτε ασκεί καταπραυντική ενέργεια. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιγράφονται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (>1/1000 και <1/100) και πολύ σπάνιες (< 1/10000) περιλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών. Η πολύ συχνές, οι συχνές και οι όχι συχνές καταστάσεις γενικά υπολογίζονται από στοιχεία κλινικών μελετών. Η συχνότητα εμφάνισης στο εμπορικό φάρμακο έχει ληφθεί υπόψη. Οι σπάνιες και οι πολύ σπάνιες καταστάσεις γενικά υπολογίζονται από στοιχεία αναστομής με τη χρήση του Zodatron®. Οι ακόλουθες συχνότητες υπολογίζονται στις κανονικές συνιστώμενες δόσεις του Zodatron® σύμφωνα με την ένδειξη και τη φαρμακοκινητική μορφή. **Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:** Σπάνιες: Άμεσες αντιδράσεις υπερευαίσθησίας, μερικές φορές σοβαρές περιλαμβανομένης της αναφυλαξίας. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος:** Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία. Οι συχνές: Έξουληση μίδικης αντιδράσεις (όπως βολβοστροφικές κρίσεις/δυστονικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί χωρίς οριστικά στοιχεία παραστάση των κλινικών συμπτωμάτων), επιληπτικό σπασμοί, κατάθλιψη. Σπάνιες: Ζάλη κατά τη διάρκεια γρήγορης ενδοφλέβιας χορήγησης. **Οφθαλμικές διαταραχές:** Σπάνιες: Παροδικές οπτικές διαταραχές (πχ θάμβος οράσεως) κυρίως κατά την 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 χημειοθεραπευτικές παράγοντες οι οποίοι περιείχαν σπλατίνη. Μερικές περιπτώσεις παροδικής τύφλωσης αναφέρθηκαν να είναι φλοιώδους τύπου. **Καρδιακές διαταραχές:** Οι συχνές: Αρρυθμίες πόνος στο θώρακα με ή χωρίς κατάπνοση του ST τμήματος, βραδυκαρδία. **Αγγειακές διαταραχές:** Συχνές: Αιδοθήνη θερμότητας ή εζάσης. Οι συχνές: Υπόταση. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:** Οι συχνές: Λόξυγμα. **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:** Συχνές: Δυσκοιλιότητα. Τοποκίο αίθμημα καούσα μετά από εφαρμογή του υποδέτου. **Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:** Οι συχνές: Ασυμπτωματικές αυξήσεις στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας. Οι καταστάσεις αυτές παρατηρήθηκαν συχνά σε ασθενείς που ελάμβαναν χημειοθεραπεία με σπλατίνη. **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 Zodatron®. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα ήταν παρόμοια με αυτά που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συνιστώμε-

νες δόσεις (βλέπε 4.8 Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Δύο ασθενείς που έλαβαν αντίστοιχα 84mg και 145mg ενδοφλέβια ανέφρανα μόνο ήπιες ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν απαιτούν δραστική αντιμετώπιση θεραπείας. Δεν υπήρξε ειδικό αντίδοτο για το Zodatron® επομένως σε περιπτώσεις υποείνα υπερβολικής λήψης πρέπει να γίνεται συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. Η χρήση ιπεκακουάνας για τη θεραπεία υπερβολικής λήψης του Zodatron® δεν ενδείκνυται καθώς οι ασθενείς μάλλον δεν πρόκειται να ανταποκριθούν λόγω της αντιεμετικής δράσης του ίδιου του Zodatron®.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ **Κωδικός ATC:** A04AA01. **Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:** Το ondansetron αποτελεί ισχυρό και εξαιρετικά ελεγκτικό ανταγωνιστή της σεροτονίνης (5-υδροξυτραπταμίνης, 5-HT) για τους υποδοχείς σεροτονίνης τύπου 3. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του στον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου δεν είναι γνωστός. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και η ακτινοθεραπεία προκαλούν απελευθέρωση στο λεπτό έντερο σεροτονίνης (και άλλων χημικών μεσολαβητών μετώδους της σεροτονίνης) η οποία ενεργοποιεί το ανακλαστικό του εμέτου στον εγκέφαλο μέσω διέγερσης των προσαγώνων ινών του πνευμονογαστρικού νεύρου. Η διέγερση από διάφορα ερεθίσματα (οπτικά, ακουστικά, σωματικά, γευστικά, άλγους, συγκίνησης/stress, κ.λπ.) των προσαγώνων ινών του πνευμονογαστρικού μπορεί να προκαλέσει απελευθέρωση σεροτονίνης εντός της εσχάτης πτέρυγας, σχηματισμού ο οποίος εντοπίζεται στο ορού ακρο της τέταρτης κοιλίας και να ενεργοποιηθεί το ανακλαστικό του εμέτου μέσω κεντρικού μηχανισμού. Έτσι, η δράση του ondansetron στην αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου που προκαλείται από κυτταροτοξική θεραπεία και ακτινοθεραπεία, οφείλεται σε ανταγωνισμό της σεροτονίνης για σύνδεση στους 5-HT₃ υποδοχείς στις απολήξεις των νεύρων που περιφερικοί και κεντρικοί νευρικοί συστήματα. Ο μηχανισμός δράσης στη μετεγχειρητική ναυτία και έμετο δεν είναι γνωστός αλλά είναι πιθανό να είναι κοινός με εκείνον της κυτταροτοξικής θεραπείας. Η δράση του ondansetron στον έμετο από οπιοειδή δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Το ondansetron δεν μεταβάλλει τις πυκνότητες της προλακτίνης στο πλάσμα. **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:** Μετά την από το στόματος χορήγηση 8mg ondansetron η απορρόφηση είναι ταχεία με την υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα 26,20ng/ml για τους άνδρες και 47,70ng/ml για τις γυναίκες σε 2 και 1,7 ώρες αντίστοιχα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 56%. Μετά την από το στόματος χορήγηση 24mg ondansetron η υψηλότερη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν 125,80ng/ml, για τους άνδρες και 194,40ng/ml για τις γυναίκες και παρατηρήθηκε μετά από 1,9 και 1,6 ώρες αντίστοιχα. Σε δόσεις μεγαλύτερες των 8mg η C_{max} και η AUC αυξάνουν περισσότερο από αναλογικά προς τη δόση έχοντας ως αποτέλεσμα υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα αντίστοιχα. Σε δόσεις μεγαλύτερες των 8mg η C_{max} και η AUC αυξάνουν περισσότερο από αναλογικά προς τη δόση έχοντας ως αποτέλεσμα υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα αντίστοιχα. Σε δόσεις μεγαλύτερες των 8mg η C_{max} και η AUC αυξάνουν περισσότερο από αναλογικά προς τη δόση έχοντας ως αποτέλεσμα υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα 80ml, πόσιμο διάλυμα είναι βιοδισοδύναμα με ένα δισκίο των 8mg. Ένα δισκίο των 24mg είναι βιοδισοδύναμο με τρία δισκία των 8mg. Η απομάκρυνση του ondansetron από τον οργανισμό μετά από το στόματος χορήγηση, ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή είναι παρόμοια με τελικό χρόνο υποδιπλασιασμού περίπου 3 ώρες και όγκο κατανομής στην σταθεροποιημένη κατάσταση περίπου 140L. Ισοδύναμη συμματική έκθεση στο ondansetron παρατηρείται κατόπιν ενδοφλέβιας ή ενδομυϊκής χορήγησης. Η χορήγηση 4mg ondansetron με ενδοφλέβια στάγδην έγχυση, επιτυγχάνει εντός 5 λεπτών συγκέντρωση 65ng/ml στον ορό. Η χορήγηση 4mg ondansetron ενδομυϊκά, επιτυγχάνει εντός 10 λεπτών συγκέντρωση 25ng/ml στον ορό. Το ondansetron συνδέεται κατά 70-76% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και απομακρύνεται από τη συμματική κυκλοφορία μέσω πολλών ενζυμικών συστημάτων του ηπατικού μεταβολισμού. Αργότερο από 5% της δόσης αποβάλλεται αναλλοίωτο στα ούρα. Η έλξηψη του ενζύμου CYP2D6 (πολυμορφισμός της χημικής ουσίας debrisoquin) δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του ondansetron. Η φαρμακοκινητική του ondansetron δεν μεταβάλλεται με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Μελέτες σε υγιείς ηλικιωμένους έχουν δείξει ελαφρά αύξηση, αλλά χωρίς κλινική σημασία, της βιοδιαθεσιμότητας και του χρόνου υποδιπλασιασμού του χορηγούμενου από το στόματος Ondansetron. Η απομάκρυνση του ondansetron είναι διαφορετική ανάμεσα στα δύο φύλα με το θήλυ να έχει υψηλότερο ρυθμό και έκταση στην απορρόφηση μετά από το στόματος χορήγηση και μειωμένη συμματική κάθαρση και όγκο κατανομής (προσαρμοσμένα κατά βάρος). Σε μια μελέτη με παιδιά ηλικίας μεταξύ 3 και 12 ετών που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση με γενική αναισθησία, οι απολύτες τιμές κάθαρσης και όγκους κατανομής μειώθηκαν μετά τη χορήγηση απας ενδοφλέβιας δόσεως 2mg (3-7 ετών) ή 4mg (8-12 ετών). Το μέγιστο της μεταβολής σχετίζονται με την ηλικία, με μέιστη τη κάθαρση από τα 300ml/min στην ηλικία των 12 ετών στα 100l/min στην ηλικία των 3 ετών. Ο όγκος κατανομής μειώθηκε από 75l στην ηλικία των 12 ετών στα 17l στην ηλικία των 3 ετών. Η πτώση της βάρη του βάρους σώματος (0,1mg/kg βάρους σώματος με μέγιστο δόσεως τα 4mg) αντιστοιχεί επίσης της μεταβολής και επιτυγχάνει ομοιοποίηση της συμματικής έκθεσης στα παιδιά. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 15-60ml/min) η συμματική κάθαρση και ο όγκος κατανομής μειώνεται με αποτέλεσμα μικρό αλλά χωρίς κλινική σημασία αύξηση του χρόνου υποδιπλασιασμού (5,4 ώρες). Σε μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια υποβαλλόμενος σε αιμοδιύλιση, έδειξε ότι η φαρμακοκινητική του ondansetron δεν επηρεάζεται κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης του φαρμάκου στο μεσοδιάστημα μεταξύ δύο συνεδριών. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, η συμματική κάθαρση μειώνεται, ο χρόνος υποδιπλασιασμού παρατείνεται σημαντικά (15-32 ώρες) και η από το στόματος βιοδιαθεσιμότητα αυγίνει το 100% λόγω μειωμένου προσυμματικού μεταβολισμού. **Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:** Από μελέτες σε μύες και επίμηες διάρκειας δύο ετών δεν προέκυψαν ενδείξεις καρκινογένεσης για δόσεις έως 10 και 30 mg/ml αντίστοιχα. Το ondansetron δεν αποδειχθηκε μεταλλαξιογόνο σε αντίστοιχες δοκιμασίες. Από το στόματος χορήγηση ondansetron σε δόσεις μέχρι 15mg/kg την ημέρα δεν επηρέασαν τη γονιμότητα και αναπαραγωγική ικανότητα σε αρσενικούς και θηλυκούς πημεις.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ: Κατάλογος με έκδοχα: Ενέσιμο διάλυμα: μονοδρόζιο κτρικό οξύ, κτρικό νάτριο, χλωριούχο νάτριο, ύδαμα ενέσιμο. **Δισκία:** λακτόζη, κυτταρίνη μικροκρυσταλλική, άμλο αραβόσιτο προζελατινοποιημένο, στεατικό μαγνήσιο, μεθυλοδωροεπυπροπυλοκαρβινύλη, διοξειδίο τιτανίου (E 171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου. **Ασυμπτωτικές:** Δεν έχουν αναφερθεί για τα δισκία, τα υπόθετα και το πόσιμο διάλυμα. Το ondansetron δεν πρέπει να χορηγείται με άλλο φάρμακο από την ίδια σύριγγα ή την ίδια γραμμή συσκευής στάγδην έγχυσης (βλέπε Οδηγίες χρήσης/χειρισμού). **Διάρκεια ζωής: Ενέσιμο διάλυμα:** 36 μήνες (χωρίς να απορροφηθεί). 24 ώρες (αραιώσεις φυλασσομένους σε θερμοκρασία 2-8°C). **Δισκία:** 36 μήνες. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύληση του προϊόντος: Ενέσιμο διάλυμα:** Προστασία από το φως. Αποθήκευση σε θερμοκρασία <30°C. Αραιώσεις του Zodatron® ενέσιμο διάλυμα με συμβατά διαλύματα έγχυσης είναι σταθερές σε κανονικές συνθήκες φωτισμού κατά τη διάρκεια της ηλιακής φωτός για τουλάχιστον 24 ώρες, μετά προστασία από το φως δεν είναι απαραίτητη κατά τη διάρκεια της χορήγησης. **Δισκία:** Αποθήκευση σε θερμοκρασία <30°C. **Φύση και συστατικά του περιέκτη: Ενέσιμο διάλυμα:** Κοιτί από λιθογραφημένο χαρτόνι το οποίο περιέχει 1 γυάλινη φιάλη 4 με θήκη από λευκό αδιαφανές PVC. **Δισκία:** Κοιτί από λιθογραφημένο χαρτόνι το οποίο περιέχει blister των 15 δισκίων αποτελούμενο από λευκό αδιαφανές PVC/PVDC-aluminium foil. **Οδηγίες χρήσης/ χειρισμού: Συμβατότητα με ενδοφλέβια υγρά:** Το ενέσιμο Zodatron® πρέπει να αναμειγνύεται μόνο με τα συνιστώμενα διαλύματα προς έγχυση. Για τη τήρηση ορθής φαρμακευτικής πρακτικής τα ενέσιμα διαλύματα πρέπει να εταμοζώνονται την ώρα της έγχυσης. Εντούτοις έχει διαπιστωθεί ότι το ondansetron ενέσιμο διάλυμα, παραμένει σταθερό για επτά ημέρες σε θερμοκρασία διαμετρίου (κάτω των 25°C) με φωτισμό φθορίου είτε σε διάλυση στα κατεψυγμένα ενδοφλέβια διαλύματα προοριζόμενα για ενδοφλέβια έγχυση: χλωριούχο νάτριο 0,9%w/v, γλυκόζη 5%w/v, μαυτάλη 10%w/v, διάλυμα Ringer, χλωριούχο κάλιο 0,3%w/v και χλωριούχο νάτριο 0,9%w/v, χλωριούχο κάλιο 0,3%w/v και γλυκόζη 5%w/v. Μελέτες συμβατότητας του ondansetron έχουν γίνει με σάκους και συσκευές από χλωριούχο πολυβινυλίου που χρησιμοποιούνται σαν περιέκτες. Ικανοποιητική σταθερότητα επίσης διασφαλίζεται 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 σταθερο σε σύριγγες από πολυπροπυλένιο. Θεωρείται ότι το ενέσιμο Zodatron® είναι σταθερό όταν αναμειγνύεται με συμβατά υγρά σε σύριγγες από πολυπροπυλένιο. Σημείωση: Το παρασκευάσμα πρέπει να διατηρείται σε άσηπτες συνθήκες όταν απαιτείται παράσταση του χρόνου πριν τη χρήση. **Συμβατότητα με άλλα φάρμακα:** Το Zodatron® μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβια έγχυση 1mg/ώρα. Π.χ. με σάκο ή αντίλη που χρησιμοποιούνται για έγχυση. Τα κατεψυγμένα αναφερόμενα φάρμακα είναι δυνατόν να χορηγηθούν ταυτόχρονα με το ondansetron σε συσκευή τύπου Υ, για συγκεντρώσεις ondansetron που κυμαίνονται από 16 έως 160mcg/ml (π.χ. 8mg/500ml και 8mg/50ml αντίστοιχα). **Cisplatin:** Συγκεντρώσεις μέχρι 0,48mg/ml (π.χ. 240mg σε 500ml) που χορηγούνται από 16 έως 160mcg/ml (π.χ. 8mg/500ml). **5-Fluorouracil:** Συγκεντρώσεις μέχρι 0,8mg/ml (π.χ. 2,4g σε 3L ή 400mg σε 500ml) χορηγούνται με ρυθμό τουλάχιστον 20ml/ώρα (500ml, για 24 ώρες). Υψηλότερες συγκεντρώσεις του 5-fluorouracil μπορεί να προκαλέσουν καθίζηση του ondansetron. Η έγχυση 5-fluorouracil μπορεί να περιέχει μέχρι 0,45%w/v mg/CL2 μαζί με άλλα συμβατά. **Carboplatin:** Συγκεντρώσεις από 0,18mg/ml έως 9,9mg/ml (π.χ. 90mg σε 500ml) χορηγούνται σε διάστημα από 30 λεπτά έως μία ώρα. **Etoposide:** Συγκεντρώσεις από 0,14 έως 0,25mg/ml (π.χ. 72mg σε 500ml έως 250mg σε 1L) χορηγούνται σε διάστημα από 30 λεπτά έως 1 ώρα. **Cefazidime:** Δόσεις από 250mg έως 2g ανασυστάται με ενέσιμο υδωρ (π.χ. 2,5ml για 250 mg και 10ml για 2g cefazidime) και χορηγούνται ενδοφλέβιας σε διάστημα περίπου 5 λεπτών. **Cyclophosphamide:** Δόσεις από 10mg έως 1g ανασυστάται με ενέσιμο υδωρ 5ml ανά 100mg cyclophosphamide, και χορηγούνται ενδοφλέβιας σε διάστημα περίπου 5 λεπτών. **Doxorubicin:** Δόσεις από 10 έως 100mg ανασυστάται με ενέσιμο υδωρ, 5ml ανά 10mg doxorubicin, και ενίοτε ενδοφλέβιας σε διάστημα περίπου πέντε λεπτών. **Dexamethasone:** 20mg dexamethasone sodium phosphate χορηγούνται με βραδεία ενδοφλέβια ένεση σε διάστημα από δύο έως πέντε λεπτά με συσκευή έγχυσης τύπου Υ σε συνδυασμό με 8 ή 32 mg ondansetron που διαλύεται σε 50-100ml ενός συμβατού υγρού για έγχυση και ενίοτε σε διάστημα περίπου 15 λεπτών. Η συμβατότητα των δύο φαρμάκων έχει δείχθει με τη χορήγηση μέσω κοινής γραμμής dexamethasone σε συγκεντρώσεις 32mg-2,5mg/ml και ondansetron σε συγκεντρώσεις 8mg-1mg/ml.

ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔ. ΚΥΚΛΟΦ.: PROTON PHARMA A.E. ΑΝΟΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΙΑ, Αχαΐας 4 και Τριούχης 145 64 Ν. Κηφισού, Αττικής, Τηλ.: 210-6254175, Fax: 210-6254190, e-mail: proton@protonpharma.gr.
ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ-ΣΥΖΚΕΥΑΣΙΑ: Rafarm A.E.B.E. Φαρμακευτική Βιομηχανία, Πλατών, Αττικής, Τηλ. 210 6643835.
ΑΡ. ΑΔ. ΚΥΚΛΟΦ. Zodatron® ενέσιμο διάλυμα 8mg/4ml.: 27853/31-8-2005. Zodatron® δισκία 8mg: 50671/31-8-2005.

ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΤΙΜΗ: Zodatron® δισκία 8mg (BTx15tabts): 73,63€, Zodatron® ενέσιμο διάλυμα 8mg/4ml (BTxlamp): 7,79€.