

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOFER® 4mg Film Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Ondansetron hidroklorür dihidrat 5.000mg  
(4mg Ondansetron baza eşdeğer)

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz 81.000mg  
Metil paraben 0.240mg  
Propil paraben 0.024mg  
Propilen glikol 0.800mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Pembe renkli, bi-konveks, yuvarlak film kaplı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ZOFER, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın tedavisinde, ayrıca postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisinde de endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ZOFER'in esnek uygulama ve dozaj sağlayan parenteral uygulaması da mevcuttur.

*Kemoterapi ve radyoterapi sonucu oluşan bulantı ve kusma:* Kanser tedavisinin emetojenik potansiyeli, uygulanan kemoterapi kombinasyonlarının dozlarına ve kullanılan radyoterapi rejimlerine göre değişir.

*Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi:* Önerilen oral doz tedaviden 1-2 saat önce 8 mg, takiben 12 saat sonra oral yoldan 8 mg'dır. İlk 24 saatten sonraki gecikmiş veya uzamış emezisten korunmak için, ZOFER tedavisine, tedavi kürü sonrasında, 5 güne kadar oral yoldan devam edilmelidir. Önerilen doz günde iki kere 8 mg'dır.

*Yüksek derecede emetojenik kemoterapi:* ZOFER oral, intravenöz veya intramüsküler yoldan verilebilir. Önerilen oral doz, tedaviden 1-2 saat önce, 12 mg oral deksametazon sodyum fosfat ile birlikte 24 mg'dır. İlk 24 saat sonraki gecikmiş ya da uzamış emezisten korunmak için, tedavi kürünü takiben ZOFER tedavisine 5 güne kadar oral yoldan devam edilmelidir. Önerilen oral doz günde iki kere 8 mg'dır.

*Postoperatif bulantı ve kusma:* Postoperatif bulantı ve kusmayı önlemek için önerilen oral doz anesteziden 1 saat önce tek doz 16 mg'dır. Başlamış postoperatif bulantı ve kusmanın tedavisinde enjeksiyon şeklinde uygulanması önerilir.

**Uygulama şekli:**

Oral olarak alınır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Günlük dozaj, dozaj sıklığı ve uygulama yolunda değişiklik yapmaya gerek yoktur.

**Karaciğer yetmezliği:**

Orta derecede şiddetli veya şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda ZOFER klerensi önemli derecede azalır ve serum yarılanma ömrü önemli derecede uzar. Böyle hastalarda günlük toplam doz 8 mg'ı aşmamalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

KNBK (sitotoksik kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusma- 6 aydan 17 yaşa kadar): ZOFER dozu, vücut yüzey alanı (VYA) ya da ağırlığa göre hesaplanabilir. Pediyatrik klinik çalışmalarda, ondansetron 25 - 50 ml serum fizyolojik ya da diğer geçimli infüzyon sıvılarında seyreltilerek infüzyon halinde uygulanmıştır ve infüzyon en az 15 dakikada yapılmıştır.

*(Kullanım ve Tedavi için Talimatlar'a bakınız.)*

### VYA ile dozlama

Ondansetron 5 mg/m<sup>2</sup> i.v. tek doz olarak kemoterapiden hemen önce uygulanmalıdır. i.v. doz 8 mg'ı geçmemelidir. Oral doz 12 saat sonra başlatılabilir ve 5 güne kadar sürdürülebilir (Tablo 1).

Yetişkin dozları aşılmamalıdır.

**Tablo 1. VYA'na göre KNBK doz belirleme (6 aydan 17 yaşa kadar)**

VYA	1. Gün	2-6. Günler
< 0.6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. + 12 saat sonra 2 mg şurup	Her 12 saatte bir 2 mg şurup
≥0.6 m <sup>2</sup> ila ≤1.2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. + 12 saat sonra 4 mg şurup veya tablet	Her 12 saatte bir 4 mg şurup ya da tablet
> 1.2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. veya 8 mg i.v. + 12 saat sonra 8 mg şurup veya tablet	Her 12 saatte bir 8 mg şurup ya da tablet

### Vücut ağırlığına göre doz hesaplama

Ondansetron 0,15 mg/kg i.v. tek doz olarak kemoterapiden hemen önce uygulanmalıdır. i.v. doz 8 mg'ı aşmamalıdır. Birinci gün, dozu 4 saatlik ara ile 2 i.v. doz verilebilir. Oral doz 12 saat sonra başlatılabilir ve 5 güne kadar sürdürülebilir (Tablo 2). Yetişkin dozları aşılmamalıdır.

**Tablo 2. Vücut ağırlığına göre KNBK doz belirleme (6 aydan 17 yaşa kadar)**

Vücut ağırlığı	1. Gün	2-6. Günler
≤ 10 kg	Her dört saatte bir, 3 doza kadar 0.15 mg/kg	Her 12 saatte bir 2 mg şurup
> 10 kg	Her dört saatte bir, 3 doza kadar 0.15 mg/kg	Her 12 saatte bir 4 mg şurup ya da tablet

### Postoperatif bulantı ve kusma (1 aydan 17 yaşa kadar):

İki yaşın altındaki çocuklarda post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde veya tedavisinde oral uygulama için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde ZOFER yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanabilir.

**Geriyatrik popülasyon:**

*Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi:*

ZOFER, 65 yaşın üzerindeki hastalarda iyi tolere edilmiştir ve dozajında, dozaj sıklığında ve uygulama yolunda değişiklik yapmak gerekmez.

*Postoperatif bulantı ve kusma:*

Yaşlılarda, postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde ZOFER'in kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır; ancak ZOFER 65 yaşın üzerinde kemoterapi alan hastalarda iyi tolere edilmiştir.

**Diğer:**

Zayıf spartein/debrisokin metabolizması olan hastalar: Ondansetronun eliminasyon yarılanma ömrü spartein ve debrisokini zayıf metabolize edenlerde değişmez. Böyle hastalarda tekrarlanan dozlar genel popülasyondan farklı olmayan ilaç düzeyleri verecektir. Günlük dozajda değişiklik gerekmez.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

İlacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

Ondansetronun apomorfın hidroklorür ile eşzamanlı kullanımı şiddetli hipotansiyon ve bilinç kaybı bildirimleri nedeniyle kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Diğer selektif 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir.

Ondansetron, doza bağlı bir şekilde QT aralığını uzatmaktadır (bkz. Klinik Farmakoloji) Ayrıca, ondansetron kullanan hastalarda pazarlama sonrası Torsades de Pointes vakaları bildirilmiştir. Konjenital uzun QT sendromu bulunan hastalarda ondansetron kullanımından kaçınılmalıdır. Ondansetron, elektrolit anomalileri, konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmi bulunan hastalarda, QT uzaması olan veya QT uzaması gelişebilecek hastalarda veya QT uzamasına ya da elektrolit anomalilerine sebep olan diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır.

Hipokalemi ve hipomagnezemi, ondansetron uygulaması öncesinde düzeltilmelidir.

Ondansetronun kalın bağırsaktan geçiş süresini uzattığı bilindiğinden, subakut bağırsak obstrüksiyonu belirtileri olan hastalar ondansetron uygulamasından sonra izlenmelidir.

Hepatotoksik kemoterapi gören pediyatrik hastalarda ondansetron kullanılırken hepatik işlevler yakından izlenmelidir.

Adenotonsillektomi ameliyatları olan hastalarda bulantı ve kusmaları ondansetron ile önlemek gizli kanamaları maskeleyebilir. Bundan dolayı, böyle hastalar ondansetron sonrası dikkatle takip edilmelidir.

Laktoz içeriğinden dolayı nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktoz yetmezliği yada glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Propilen glikol içeriğinden dolayı alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

Bu tıbbi ürün metil paraben ve propil paraben içermektedir. Bu maddeler, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Yaygın olarak birlikte uygulandığı ilaçların metabolizmasını artırdığına veya önlediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Spesifik çalışmalar ondansetronun alkol, temazepam, furosemid, tramadol ve propofol ile birlikte uygulandığında farmakokinetik olarak etkileşmediğini göstermektedir.

Ondansetron multipl hepatik sitokrom P-450 enzimleri CYP3A4, CYP2D6 ve CYP1A2 tarafından metabolize olur. Bu metabolik enzimlerin ondansetronu metabolize etmedeki çeşitliliğinden dolayı, enzim inhibisyonu ya da bir enzimin düşük aktivitesi (örn. CYP2D6 genetik bozukluğu) normal olarak diğer enzimler tarafından telafi edilmektedir ve ondansetron atılımında veya doz gereksiniminde çok az değişikliğe neden olmakta ya da herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır.

Ondansetronun, QT aralığını uzatan ve/veya elektrolit anomalilerine sebep olan ilaçlarla eş zamanlı olarak uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır. (bkz. Uyarılar ve Önlemler)

#### *Apomorfin*

Ondansetronun apomorfin hidroklorür ile eşzamanlı kullanımı şiddetli hipotansiyon ve bilinç kaybı bildirimleri nedeniyle kontrendikedir.

### *Fenitoin, Karbamazepin ve Rifampisin*

CYP3A4'ün potent indükleyicileri (örn, fenitoin, karbamazepin ve rifampisin) ile tedavi edilen hastalarda, ondansetronun klerensi artmıştır ve ondansetronun kan konsantrasyon düzeyleri azalmıştır.

### *Tramadol*

Küçük ölçekli çalışmalardan elde edilen veriler ondansetronun tramadolün analjezik etkisini azalttığını belirtmektedir.

ZOFER ile QT uzamasına yol açan ilaçların birlikte kullanılması QT uzamasına katkıda bulunur. ZOFER ile birlikte kardiyotoksik ilaçların (örn. antrasiklinler) kullanılması aritmi riskini artırabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Veri yoktur.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi : B

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü:**

Ondansetronun, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

#### **Gebelik dönemi:**

İnsan hamileliklerinde ondansetronun güvenliliği test edilmemiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında, gebelik ve peri- ve post-natal gelişim sırasında embriyonun ya da fetüsün gelişimini etkileyen doğrudan veya dolaylı zararlı etki gözlemlenmemiştir. Fakat

hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar insanlar için her zaman öngörü sağlamadığı için ondansetronun hamilelerde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

#### **Laktasyon dönemi:**

Araştırmalar ondansetronun emziren hayvanlarda süte geçtiğini göstermiştir. Bu yüzden, ondansetron kullanan anneler bebeklerini emzirmemelidirler.

#### **Üreme yeteneği /Fertilite**

Veri yoktur.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Psikomotor testlerde ondansetron performansı etkilememiş ve sedasyona neden olmamıştır. Bu tür aktivitelerde ondansetronun farmakolojisinden beklenen zararlı etkiler gözlenmemiştir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın  $\geq 1/10$

Yaygın  $\geq 1/100$  ve  $< 1/10$

Yaygın olmayan  $\geq 1.000$  ve  $< 1/100$

Seyrek  $\geq 1/10.000$  ve  $< 1/1.000$

Çok seyrek  $< 1/10.000$ .

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Çok yaygın, yaygın ve yaygın olmayan olaylar genellikle klinik deney çalışmalarından hesaplanmıştır. Plasebolardaki insidans hesaba katılmıştır. Seyrek ve çok seyrek olaylar genellikle satış sonrası spontan verilerden hesaplanmıştır.

Aşağıdaki sıklıklar, endikasyon ve formülasyona göre ondansetronun önerilen standart dozlarında hesaplanmıştır. Çocuklarda ve yetişkinlerdeki advers olay profilleri yetişkinlerde görülenlerle karşılaştırılabilir.

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Bazen ağır olabilen ani aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi dahil)

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Nöbetler ve hareket bozuklukları (kalıcı klinik sekel kanıtı olmayan, distonik reaksiyonlar, okülojirik krizler ve diskinezi gibi ekstrapiramidal reaksiyonlar)

Seyrek: i.v. uygulama boyunca görülen sersemlik (bir çok durumda infüzyon süresi uzatılarak önlenen veya düzelen)

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Hızlı intravenöz ondansetron uygulaması sırasında geçici görme bozuklukları (Örn; bulanık görme)

Çok seyrek: Hızlı intravenöz ondansetron uygulaması sırasında geçici körlük

Geçici körlük vakalarının çoğunluğunun 20 dakika içinde ortadan kalktığı rapor edilmiştir.

Hastaların çoğu sisplatinin de dahil olduğu kemoterapötik ilaç almışlardır. Geçici körlük vakalarının bazılarının kortikal kaynaklı olduğu rapor edilmiştir.

### **Kardiyak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Aritmiler, göğüs ağrısı (ST segment depresyonu ile birlikte olan veya olmayan), bradikardi

Seyrek: QT uzaması (Torsades de Pointes dahil)

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hararet veya sıcak basması hissi

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

### **Solunum, bozuklukları, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hıçkırık

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Konstipasyon

### **Hepatobilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik artışlar #

#Genellikle sisplatin ile kemoterapi gören hastalarda bu etkiler gözlenmiştir.



#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

##### *Belirti ve semptomlar*

Ondansetronun aşırı dozajı hakkında sınırlı bilgi vardır. Vakaların büyük çoğunluğundaki belirtiler, önerilen dozları alan hastalarda bildirilen belirtilere benzerdir (Bkz: İstenmeyen etkiler).

Ondansetron, doza bağlı bir şekilde QT aralığını uzatmaktadır. Doz aşımı halinde, EKG ile izlenmesi önerilmektedir.

##### *Tedavi*

Ondansetron için spesifik bir antidot yoktur. Aşırı dozajdan kuşkulandığında uygun semptomatik ve destekleyici tedavi yapılmalıdır.

Ondansetronun aşırı dozda alınması durumunda, apomorfın ve ipeka preparatı kullanımı önerilmez; hasta ZOFER'in kendi antiemetik etkisi nedeni ile muhtemelen bu tedaviye cevap vermez.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik Grup: Antiemetik, Serotonin (5HT<sub>3</sub>) antagonistleri

ATC Kodu: A04 AA 01

Ondansetron; güçlü, yüksek derecede selektif 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistidir. Kusma ve bulantıyı kontrol altına almaktaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi incebağırsakta serotonin (5-HT) salıverilmesine neden olarak 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri yoluyla vagal afferentleri aktive etmek suretiyle kusma refleksini başlatırlar. Ondansetron bu refleksin başlamasını bloke eder.

Vagal afferentlerin aktivasyonu, dördüncü ventrikül tabanına yerleşmiş area postrema bölgesinde de 5-HT salıverilmesine neden olabilir ve bu da merkezi mekanizmayla bulantıyı artırabilir. Bundan dolayı, ondansetronun sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi nedeniyle meydana gelen bulantı ve kusmayı kontrol altına almadaki etkisi muhtemelen periferik ve merkezi sinir sisteminin her ikisinde de bulunan nöronlardaki 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerini bloke etmesinden ileri gelmektedir.

Post operatif kusma ve bulantıdaki etki mekanizması bilinmemektedir fakat sitotoksik ajanlarla indüklenen bulantı ve kusma ile ortak bir yolu olabilir.

Ondansetron plazma prolaktin konsantrasyonlarını değiştirmez.

#### QT Uzaması

Ondansetronun QTc aralığı üzerindeki etkisi, 58 sağlıklı yetişkin erkek ve kadın üzerinde gerçekleştirilen çift kör, randomize, plasebo ve pozitif (moksifloksasin) kontrollü bir çapraz geçişli çalışmada değerlendirilmiştir. Ondansetron dozları, 15 dakikalık intravenöz infüzyonla uygulanan 8 mg ve 32 mg şeklinde idi. Test edilen en yüksek dozda (32 mg), başlangıca göre düzeltilmenin ardından plaseboya kıyasla QTcF'de maksimum ortalama fark (%90 CI üst sınırı) 19,6 (21,5) msn idi. Test edilen en düşük dozda (8 mg), başlangıca göre düzeltilmenin ardından plaseboya kıyasla QTcF'de maksimum ortalama fark (%90 CI üst sınırı) 5,8 (7,8) msn idi. Bu çalışmada, 480 msn'den büyük bir QTcF ölçümü ve 60 msn'den büyük bir QTcF uzaması oluşmamıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Oral uygulamanın ardından, gastrointestinal sistemden pasif olarak ve tamamen absorbe edilmiştir ve ilk geçiş metabolizmasına uğramaktadır. Doruk plazma konsantrasyonlarına dozun verilmesinden yaklaşık 1.5 saat sonra ulaşır. 8 mg'ın üzerindeki dozlar için, ondansetronun sistemik etkisine maruziyetindeki artış, dozla orantısız olandan daha büyüktür; bu, oral yoldan daha yüksek dozlar uygulandığındaki ilk geçiş metabolizmasındaki azalmayı yansıtabilir.

Sağlıklı erkek bireylerde ortalama biyoyararlanım, tek 8 mg tablet uygulamasını takiben, yaklaşık % 55 ila 60'dır. Biyoyararlanım yiyecek varlığında hafifçe artmıştır fakat antasitlerden etkilenmemiştir.

#### Dağılım:

Ondansetronun oral, intramüsküler veya intravenöz dozu takiben dağılımı benzerdir. Kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 140 litredir. Ondansetronun plazma proteinlerine bağlanma derecesi yüksek değildir (%70-76). Ondansetron dağılımında cinsiyete bağlı farklılıklar görülmüştür. Kadınlarda dağılım hacmi daha düşüktür.

### Biyotransformasyon:

Ondansetron sistemik dolaşımdan, çeşitli enzimatik yollar aracılığıyla başlıca hepatik metabolizma ile uzaklaştırılır.

CYP2D6 enzimi eksikliğinin (debrisojin polimorfizmi) ondansetronun farmakokinetiğine etkisi yoktur.

### Eliminasyon:

Terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir. Absorbe edilen dozun %5'den azı idrarla değişmeden atılır. Tekrarlayan dozlarda ondansetronun farmakokinetik özellikleri değişmez.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Cinsiyet:

Kadınlarda oral dozu takiben emilim daha hızlı ve fazladır; sistemik klerens ve dağılım hacmi (ağırlık için ayarlanan) azdır.

#### Çocuklar ve Gençler (1 aydan 17 yaşa kadar):

1-4 aylık pediatrik hastalarda (n=19) yapılan cerrahi, ağırlığa bağlı klerens 5-24 aylık (n=22) hastalardakinden, yaklaşık %30 daha azdır fakat 3-12 yaşlarındaki hastalarla karşılaştırılabilir.

1-4 aylık hasta popülasyonundaki yarı ömür 5-24 aylık hastalardaki 2.9 saat ve 3-12 yaş aralığı ile karşılaştırıldığında ortalama 6.7 saat olarak rapor edilmiştir. 1-4 aylık hasta popülasyonundaki farmakokinetik parametrelerdeki farklılıklar ve ondansetron gibi suda çözünebilen ilaçlar için yüksek dağılım hacmi, yenidoğanlardaki ve bebeklerdeki total vücut suyunun yüksek yüzdesi ile açıklanabilir.

Genel anestezi altında elektif cerrahi uygulanan 3-12 yaş arası hastalarda ondansetronun klerensinin ve dağılım hacminin mutlak değerleri yetişkin hastalarla karşılaştırıldığında azalmıştır. Kilo ve 12 yaş ile iki parametre de lineer olarak artmış, değerler genç yetişkinlerinkine yaklaşmıştır. Klerens ve dağılım hacmi değerleri vücut ağırlığıyla normale döndürüldüğünde, bu parametreler için değerler farklı yaş grubu popülasyonları arasında benzer olmuştur. Yaşa bağlı değişiklikleri kiloya bağlı doz uygulaması kompanse eder ve pediatrik hastalarda sistemik maruziyeti normalize etmede etkilidir.

Popülasyon farmakokinetik analizleri ondansetronun i.v. uygulamasını takiben 1 ay- 44 yaş arası 428 kişide (kanser hastaları, cerrahi hastaları ve sağlıklı gönüllüler) uygulanmıştır. Bu analize dayanarak, oral ya da i.v. dozu takiben 1-4 aylık bebekler hariç, çocuklarda ve yetişkinlerdeki ondansetronun sistemik maruziyeti (AUC) yetişkinlerinkiyle kıyaslanabilir. Dağılım hacmi yaşa bağlıdır ve yetişkinlerde bebeklere ve çocuklara oranla daha düşüktür. Klerens kiloya bağlıdır fakat 1-4 aylık bebekler haricinde yaşa bağlı değildir. 1-4 aylık bebeklerde yaşa bağlı klerenste ek bir azalma olup olmadığı veya kişi sayısının azlığına bağlı doğal bir değişkenlik olduğu konusunda bir sonuca varmak zordur. 6 aydan küçük yaştaki hastalar CSBK (Cerrahi sonrası bulantı ve kusma)'da sadece tek doz ondansetron alacağından, klinik olarak bağlantılı olan düşük klerens olası değildir.

#### Yaşlılar:

Sağlıklı yaşlı gönüllülerde yapılan çalışmalarda oral biyoyararlanım ve yarılanma ömründe hafifçe yaşa bağımlı artış görülmüştür.

#### Böbrek Yetmezliği:

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 15-60 ml/dak.) ondansetronun i.v. uygulamasını takiben hem dağılım hacmi, hem sistemik klerens azalmasına bağlı olarak eliminasyon yarılanma ömründe hafif, fakat klinik olarak önemsiz bir artış (5.4 saat) meydana gelir. Düzenli hemodiyaliz gerektiren ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardaki bir çalışmada (diyaliz aralarında çalışıldı) i.v. uygulamayı takiben ondansetronun farmakokinetiği esas olarak değişmemiştir.

#### Karaciğer Yetmezliği:

Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda sistemik klerens azalır, eliminasyon yarılanma ömrü uzar (15-32 saat). Presistemik metabolizmanın azalması nedeniyle oral biyoyararlanım %100'e yaklaşır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Kopyalanmış insan kardiyak iyon kanallarındaki bir çalışmada ondansetronun klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda hERG potasyum kanallarını bloke ederek kardiyak repolarizasyonu etkileme potansiyeli olduğu gösterilmiştir.

Sıçanlar ve fareler üzerindeki 2 yıl çalışmalarında, sırasıyla günde 10mg/kg ve 30 mg/kg'a kadar olan oral ondansetron dozları ile karsinojenik etkiler görülmemiştir. Ondansetron, mutajenite standart testlerine göre mutajenik değildir. Ondansetronun günde 15mg/kg'a

kadar olan oral dozları dişi ve erkek sıçanlarda fertilite veya genel reproduktif performansı etkilememiştir.

Gebe sıçan ve tavşanlarda, sırasıyla günde 15 mg/kg ve 30 mg/kg oral dozlarda reproduksiyon çalışmaları yapılmıştır ve ondansetrona bağlı bozulmuş fertilite veya fetüst üzerinde zararlı bir etkiye ilişkin bir işaret görülmemiştir. Fakat hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar insanlar için her zaman öngörü sağlamadığı için ondansetronun hamilelerde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz

Mısır nişastası

Mikrokristalin selüloz

Metil paraben

Propil paraben

Magnezyum stearat

Saflastırılmış talk

Kaplama materyali:

Titanyum dioksit

Hidroksipropilmetil selüloz

Propilen glikol

Eritrosin boyar maddesi

Beyaz balmumu

Karnauba mumu

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

60 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

6 ve 10 tabletlik Al/PVC blister ambalajda

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

ADEKA İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.

Necipbey Cad. No. 88

55020 – SAMSUN

Tel: (0362) 432 96 85 / 431 60 45-46

Fax: (0362) 431 96 72

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

179 / 25

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

14.08.1996

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**