

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOFER® 8 mg Film Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablet;

Ondansetron hidroklorür dihidrat.....10.000 mg

(8 mg Ondansetron baza eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Laktoz.....81.000 mg

Metil paraben.....0.240 mg

Propil paraben..... 0.024 mg

Propilen glikol.....0.800 mg

Tartrazin boyar maddesi.....0.520 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Sarı renkli, bi-konveks, yuvarlak film kaplı tablet

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:

Kemoterapi ve radyoterapi sonucu oluşan bulantı ve kusma: Kanser tedavisinin emetojenik potansiyeli, uygulanan kemoterapi kombinasyonlarının dozlarına ve kullanılan radyoterapi rejimlerine göre değişir. Doz rejimi emetojenik maruziyetin şiddetine göre seçilmelidir.

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi: Önerilen oral doz tedaviden 1-2 saat önce 8 mg, takiben her 12 saat sonra oral yolla alınan 8 mg'dır. Maksimum 5 gün boyunca kullanılır.

Emetojenik etkisi yüksek olan kemoterapi için tek seferde 24 mg doza kadar oral ondansetron ile 12 mg oral deksametazon sodyum fosfat kemoterapiden 1 ila 2 saat önce kullanılabilir. 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 ile verilmiş ve infüzyon en az 15 dakikada yapılmıştır.

VYA ile dozlama

Ondansetron 5 mg/m² 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 ²	5 mg/m ² i.v. + 12 saat sonra 2 mg şurup	Her 12 saatte bir 2 mg şurup
≥0.6 m ² ila ≤1.2 m ²	5 mg/m ² i.v. + 12 saat sonra 4 mg şurup veya tablet	Her 12 saatte bir 4 mg şurup ya da tablet
> 1.2 m ²	5 mg/m ² 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 (en az 30 saniye) önerilmektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi:

ZOFER 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 apomorfine hidroklorür ile eşzamanlı kullanımı şiddetli hipotansiyon ve bilinç kaybı bildirimleri nedeniyle kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer selektif 5-HT₃ reseptör antagonistlerine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Solunum reaksiyonları semptomatik olarak tedavi edilmelidir ve klinisyenler bu reaksiyonlara hipersensitivite reaksiyonlarının öncüleri olarak özellikle dikkat etmelidirler.

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 barsaktan geçiş süresini uzattığı bilindiğinden, subakut barsak obstrüksiyonu belirtileri olan hastalar ondansetron uygulamasından sonra izlenmelidir.

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

Ondansetron ve diğer serotonerjik ilaçların eşzamanlı kullanımını takiben serotonin sendromu tarif edilmiştir.(bkz. *Etkileşimler*) Ondansetron ve diğer serotonerjik ilaçlarla eşzamanlı tedavi klinik olarak gerekli olduğunda, hastaları yakın izlem altına almak tavsiye edilmektedir.

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

Nadir kalımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Boyar madde olarak tartrazin içerdiğinden dolayı alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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, alfentanil, morfin, lidokain, tiyopental 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 konsantrasyon düzeyleri azalmıştır.

Serotonerjik ilaçlar (örn; SSRI'lar ve SNRI'lar)

Eşzamanlı ondansetron ve seçici serotonin geri alım inhibitörler (SSRI'lar) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) dahil olmak üzere diğer serotonerjik ilaçları takiben serotonin sendromu (değişmiş ruhsal durum, otonom instabilite ve nöromusküler anomaliler) tarif edilmiştir. (bkz., Uyarılar ve Önlemler)

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. doksurubisin ve daunorubisin gibi antrosiklinler ya da trastuzumab) antibiyotiklerin (örn. eritromisin), antifungallerin (örn. ketakonazol), antiaritmikler (örn. amiodaron) ve beta blokörler (örn. atenolol veya timolol) 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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Ondasetronun, 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.

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

Göz hastalıkları

Seyrek: Ağırlıklı olarak intravenöz ondansetron uygulaması sırasında görülen geçici görme bozuklukları (Örn; bulanık görme)

Çok seyrek: Ağırlıklı olarak 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.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Toksik deri döküntüsü, toksik epidermal nekroliz dahil

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanma yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel : 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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). Görüş bozulması, şiddetli kabızlık, hipotansiyon ve geçici ikinci derece AV blok vazovagal vaka içeren belirtiler rapor edilmiştir.

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, apomorfin 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: Selektif 5-HT₃ reseptör antagonisti

ATC kodu: A04AA01

Ondansetron; güçlü, yüksek derecede selektif 5-HT₃ 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-HT₃ 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-HT₃ 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 düzeltmenin ardından plaseboya kıyasla QTcF'de maksimum ortalama fark (%90 CI st sınırı) 19,6 (21,5) msn idi. Test edilen en düşük dozda (8 mg), başlangıca göre düzeltmenin ardından plaseboya kıyasla QTcF'de maksimum ortalama fark (%90 CI st sınırı) 5,8 (7,8) msn idi. Bu çalışmada, 480 msn'den büyük bir QTcF lm ve 60 msn'den büyük bir QTcF uzaması oluşmamıştır.

Klinik alışmalar

Çocuklar ve ergenler (1 aylık yaş ila 17 yaş)

KNBK

Ondansetronun kanser kemoterapisi ile indüklenen kusma ve bulantının kontrolündeki etkililiği, 1 ila 18 yaşındaki 415 hastada yrtlen çift kör, randomize çalışmada değerlendirilmiştir (S3AB3006). Kemoterapi gününde, hastalar ya 5 mg/m² IV ondansetron ve 8 ila 12 saat sonra oral yolla 4 mg ondansetron ya da 0.45 mg/kg IV ondansetron ve 8 ila 12 saat sonra oral yolla plasebo almıştır. Kemoterapi sonrası her iki grup da 3 gün boyunca günde iki kez 4 mg ondansetron şurup kullanmıştır. Kemoterapinin en kötü gününde tam kusma kontrolü %49 (5 mg/m² IV ve 4 mg oral ondansetron) ve %41'dir (0.45 mg/kg IV ve oral plasebo). Kemoterapi sonrası her iki grup da 3 gün boyunca günde iki kez 4 mg ondansetron şurup kullanmıştır. İki tedavi grubu arasında advers olayların genel insidansı veya yapısı açısından bir fark yoktur. 1 ila 17 yaşındaki 438 hastada yrtlen çift kör randomize plasebo kontrollü bir alışma (S3AB4003) kemoterapinin en kötü gününde aşağıdaki oranlarda tam kusma kontrolü göstermiştir:

- Ondansetron 2 ila 4 mg oral deksametazon ile birlikte 5 mg/m²'lik IV dozda intravenöz yolla uygulandığında hastaların %73'.

- Ondansetron kemoterapi günlerinde 2 ila 4 mg'lık oral deksametazon ile birlikte 8 mg'lık bir dozda şurup olarak uygulandığında hastaların %71'i.

Kemoterapi sonrasında her iki grup da 2 gün boyunca günde iki kez 4 mg ondansetron şurup kullanmıştır. İki tedavi grubu arasında advers olayların insidansı veya yapısı açısından bir fark yoktur.

6 ila 48 aylık 75 çocukta ondansetronun etkililiği, açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan, tek kollu bir çalışmada araştırılmıştır (S3A40320). Tüm çocuklar kemoterapi başlatılmadan önce 30 dakikada ve ilk dozdan 4 ve 8 saat sonra yeniden IV yolla uygulanan 0.15 mg/kg'lık üç doz ondansetron almıştır. Tam kusma kontrolü hastaların %56'sında elde edilmiştir.

Bir diğer açık etiketli, karşılaştırmalı olmayan, tek kollu çalışmada (S3A239) <12 yaşındaki çocuklar için 4 mg ve ≥12 yaşındaki çocuklar için oral 8 mg'lık iki doz ondansetronu takiben 0.15 mg/kg'lık bir IV ondansetron dozunun etkililiği araştırılmıştır (toplam çocuk sayısı n = 28). Tam kusma kontrolü hastaların %42'sinde elde edilmiştir.

Postoperatif bulantı ve kusma

Ameliyat sonrası bulantı ve kusmanın önlenmesinde tek doz ondansetron etkililiği, 1 ila 24 aylık 670 çocukta yürütülen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır (kavrama yeteneği elde edildikten sonraki yaş ≥44 hafta, kilo ≥3 kg). Dahil edilen gönüllülere genel anestezi altında elektif ameliyat randevusu verilmiş olup, ASA durumu ≤III'tür. Anestezinin başlatılmasını takiben beş dakika içinde 0.1 mg/kg'lık tek doz ondansetron uygulanmıştır. 24 saatlik değerlendirme periyodu sırasında (ITT) en az bir kusma epizodu yaşayan gönüllü oranı, plasebo kullananlarda ondansetron kullananlardan daha yüksektir (%11'e karşı %28, p<0.0001).

Genel anestezi yaptıran 1469 erkek ve kadın hastada (2 ila 12 yaş) dört çift kör, plasebo kontrollü çalışma yürütülmüştür. Hastalar ya tekli ondansetron dozlarına (40 kg ya da daha düşük ağırlıktaki pediatrik hastalar için 0.1 mg/kg, 40 kg'dan fazla pediatrik hastalar için 4 mg; hasta sayısı = 735) ya da plaseboya (hasta sayısı = 734) randomize edilmiştir. Çalışma ilacı anestezinin başlatılmasından hemen önce ya da sonra en az 30 saniyede uygulanmıştır. Ondansetron bulantı ve kusmanın önlenmesinde plasebodakinden anlamlı olarak daha etkilidir. Bu çalışmaların bulguları Tablo 3'te özetlenmektedir.

Tablo 3 Pediatrik hastalarda postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi-
24 saatte tedavi yanıtı

Çalışma	Sonlanım noktası	Ondansetron (%)	Plasebo (%)	p değeri
S3A380	CR	68	39	≤0.001
S3GT09	CR	61	35	≤0.001
S3A381	CR	53	17	≤0.001
S3GT11	bulantı yok	64	51	0.004
S3GT11	kusma yok	60	47	0.004

CR = kusma epizodu, kurtarma veya kesme yok

5.2. Farmakokinetik 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 (debrisoekin 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:

Ondansetronun dağılımında cinsiyet farklılıklar gösterilmiş olup, 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 parameterlerdeki 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 (kanseri 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 (EAA) 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 yürütülen erken Faz I çalışmaları, klirenste bir miktar yaşla ilişkili azalma ve ondansetronun yarılanma ömründe bir artış göstermiştir. Bununla birlikte, gönüllüler farklı yaş gruplarından seçilmiştir: Genç (<65 yaşındaki) ve yaşlı gönüllüler (≥65 yaş) arasında farmakokinetik parametrelerde dikkate değer bir çakışma ile sonuçlanmış olup, KNBK klinik çalışmalarına kaydedilen genç ve yaşlı kanser hastaları arasında güvenlilik veya etkililikte yaşlılar için farklı bir doz uygulama önerisini destekleyecek genel farklar gözlenmemiştir.

Daha güncel ondansetron plazma konsantrasyonları ve maruziyet-yanıt modellemesine dayalı olarak, genç yetişkinlere kıyasla ≥75 yaşındaki hastalarda QTcF üzerinde daha büyük bir etki öngörülmektedir. 65 yaş ve 75 yaş üzerindeki hastalarda intravenöz dozlama için spesifik doz uygulama bilgileri sunulmaktadır (*bkz., Dozaj ve Uygulama - Kemoterapi ve Radyoterapi ile İndüklenen Bulantı ve Kusma Bölümü - Yaşlılar*).

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. İnsan gönüllülerde yürütölen kapsamlı QT çalışmasında doza bağımlı QT uzaması gözlenmiştir. (bkz. *Klinik Farmakoloji – QT uzaması*). Sıçanlar ve fareler üzerindeki 2 yıl çalışmaları, 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 dişı 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 bağılı 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

Saflaştırılmış talk

Kaplama materyali:

Titanyum dioksit

Hidroksipropilmetil selüloz

Propilen glikol

Tartrazin 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 / 24

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.08.1996

Ruhsat yenileme tarihi: 10.05.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ