

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOPHRALEN 4 mg/2 ml IV Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ampul (2 ml);

Ondansetron (hidroklorür dihidrat olarak)4 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat.....0.5 mg

Sodyum klorür.....18 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul

Renksiz cam ampullerde, berrak, renksiz ve steril çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZOPHRALEN, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmaların tedavisinde, ayrıca post-operatif 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. Kemoterapi ile indüklenmiş bulantı ve kusması olan yetişkinlerde düşük IV doz rejimi (4 saat aralıklarla üç kere 0.15 mg/kg) kullanılabilir. Fakat QT uzama riskinden dolayı tek doz IV ondansetron dozu 16 mg'ı aşmamalıdır.

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi: Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi alan hastalara ondansetron oral veya intravenöz enjeksiyon şeklinde verilebilir. Düşük IV doz rejimi (4 saat aralıklarla üç kere 0.15 mg/kg) kullanılabilir; 30 saniyeden az olmamak üzere tedaviden hemen önce yavaş intravenöz enjeksiyon şeklindedir. Fakat QT uzama riskinden dolayı tek doz IV ondansetron dozu 16 mg'ı aşmamalıdır. İlk 24 saatten sonraki gecikmiş veya uzamış emezisten korunmak için, ilk gün uygulanan tedaviyi takiben, oral ondansetron tedavisi önerilir.

Yüksek derecede emetojenik kemoterapi: Yüksek dozda sisplatin gibi aşırı emetojenik kemoterapi uygulanan hastalara ZOPHRALEN kemoterapiden hemen önce düşük IV doz rejimi (4 saat aralıklarla üç kere 0.15 mg/kg) kullanılabilir. Fakat QT uzama riskinden dolayı tek doz IV ondansetron dozu 16 mg'ı aşmamalıdır. 8 mg'dan yüksek dozlar verilecekse 50-100 ml serum fizyolojik veya diğer geçimli olduğu infüzyon sıvıları ile

seyreltilmeli ve 15 dakikadan az olmamak üzere infüzyon şeklinde verilmelidir.

Yüksek derecede emetojenik kemoterapinin yönetimi için, 30 saniyeden az olmamak üzere kemoterapiden hemen önce uygulanan 8 mg'lık yavaş intravenöz enjeksiyonu veya intramüsküler enjeksiyonu takiben 2 ila 4 saat ara ile ilave iki 8 mg'lık intravenöz doz veya 24 saate kadar 1 mg/saat devamlı infüzyon şeklinde verilebilir. Dozaj rejiminin seçimi uygulanan tedavinin emetojenik potansiyeline (kusma ve bulantı meydana getirme şiddetine) göre yapılmalıdır. Aşırı derecede emetojenik kemoterapide, ZOPHRALEN'in etkisi kemoterapiden önce 20 mg'lık tek bir intravenöz deksametazon sodyum fosfat dozunun ilavesiyle artırılabilir. İlk 24 saatten sonraki gecikmiş veya uzamış emezisten korunmak için, ilk gün uygulanan tedaviyi takiben oral ondansetron tedavisi önerilir.

Postoperatif bulantı ve kusma: Post-operatif bulantı ve kusmayı önlemek için ZOPHRALEN intramüsküler veya yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde verilebilir. Önerilen ZOPHRALEN enjeksiyon dozu anestezi indüksiyonunda intramüsküler veya yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde tek doz 4 mg'dır. Başlamış post-operatif bulantı ve kusmanın tedavisinde tek doz 4 mg intramüsküler veya yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Tüm yetişkin hastalarda (yaşlılar dahil) tekrarlayan dozlarda:

- Tekrarlayan intravenöz ondansetron dozları en az 4 saat arayla uygulanmalıdır.

75 yaşından küçük yetişkin hastalar:

- Yetişkinlerde (75 yaşından küçük) kemoterapi ile indüklenen mide bulantısı ve kusmanın engellenmesi için verilen tek bir intravenöz ondansetron dozu **16 mg'**ı geçmemelidir (en az 15 dakika boyunca infüzyonla).

Uygulama şekli:

Intramüsküler veya intravenöz yoluyla verilir (*Ayrıca bakınız Bölüm: 6.6*).

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 ZOPHRALEN 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) için doz, 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.

VYA ile dozlama

Ondansetron 5 mg/m² i.v. tek doz olarak kemoterapiden hemen önce uygulanmalıdır. İ.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 tedavisinde ZOPHRALEN'in kullanımı ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalarda post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde genel anestezi altındaki cerrahi uygulamalarda, ondansetron yavaş i.v. enjeksiyonu olarak (30 saniyeden az değil) maksimum 4 mg'a kadar 0.1 mg/kg dozunda anestezi başlangıcından önce ya da sonra veya cerrahi operasyon sonrasında uygulanabilir.

Geriyatrik popülasyon:

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi:

65 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda dilüsyon hazırlanması ve uygulanması:

- Tüm intravenöz dozlar 50-100 mL serum fizyolojik veya başka bir geçimli sıvı içinde seyreltilmeli ve en az 15 dakika boyunca infüzyonla uygulanmalıdır.

75 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalar:

- Kemoterapi ile indüklenen mide bulantısı ve kusmanın engellenmesi için verilen tek bir intravenöz ondansetron dozu **8 mg**'ı geçmemelidir (en az 15 dakika boyunca infüzyonla).

Postoperatif bulantı ve kusma:

Yaşlılarda, post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde ondansetronun kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır.

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 apomorfin 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 kaçınınız. Ondansetron, elektrolit anomalileri, konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmisi 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.

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.

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

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

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

Her 2 ml’de 23 mg’dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile 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 kan konsantrasyon düzeyleri azalmıştır.

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

Eşzamanlı ondansetron ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (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.

ZOPHRALEN ile QT uzamasına yol açan ilaçların birlikte kullanılması QT uzamasına katkıda bulunur. ZOPHRALEN ile birlikte kardiyotoksik ilaçların (örn. doksurubisin ve daunorubisin gibi antrasiklinler 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 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 süt ile atıldığını göstermiştir. Bu nedenle, ondansetron alan annelerin bebeklerini emzirmemeleri tavsiye edilir.

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 $\geq 1/1.000$ 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 dahil)

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: 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 hastalıklar

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

Hepatobiliyer 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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bölgesel i.v. enjeksiyon yeri reaksiyonları

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:

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, apomorfın ve ipeka preparatı kullanımı önerilmez; hasta ZOPHRALEN'in kendi antiemetik etkisi nedeni ile muhtemelen bu tedaviye cevap vermez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Selektif 5HT₃ 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 üst sınırı) 19.6 (21.5) ms idi. Test edilen en düşük dozda (8 mg), başlangıca göre düzeltmenin ardından plaseboya kıyasla QTcF'de maksimum ortalama fark (% 90 CI üst sınırı) 5.8 (7.8) ms idi. Bu çalışmada, 480 ms'den büyük bir QTcF ölçümü ve 60 ms'den büyük bir QTcF uzaması oluşmamıştır.

Klinik Çalışmalar

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 yürütülen 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 yürütülen çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışma (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'ü.
- 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 8mg'lık iki doz ondansetron takiben ettiği 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 bir 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:

Ondansetronun intramüsküler veya intravenöz uygulamasını takiben sistemik maruz kalma düzeyleri eşdeğerdir.

Dağılım:

Ondansetronun oral, intramüsküler veya intravenöz dozu takiben dağılımı benzerdir. Kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 140 litredir. 4 mg ondansetron intravenöz infüzyon şeklinde 5 dakikada verildiğinde doruk plazma konsantrasyonları 65 ng/ml'dir. 4 mg intramüsküler enjeksiyonu takiben 10 dakika içinde 25 ng/ml doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır. 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 (debrisokin polimorfizmi) ondansetronun farmakokinetiğine etkisi yoktur.

Eliminasyon:

Terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir. Verilen 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 çözünebilir 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 (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 yürütülen erken Faz I çalışmalar, 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 güvenilirlik 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 yürütülen kapsamlı QT çalışmasında doza bağımlı QT uzaması gözlenmiştir (*bkz., Klinik Farmakoloji – QT uzaması*).

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

Sodyum klorür
Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat dihidrat
Enjeksiyon için su

6.2 Geçimsizlikler

Ondansetron enjeksiyonu başka herhangi bir ilaçla beraber aynı şırınga veya infüzyon ile uygulanmamalıdır.

Ondansetron enjeksiyonu sadece tavsiye edilen solüsyonlarla karıştırılarak yapılmalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay (açılmamış ampul); dilüsyonlar 2°-8°C'de 24 saat.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

ZOPHRALEN, oda ışığında ya da gün ışığında 24 saat süreyle stabildir. Bu nedenle infüzyon esnasında ışıktan korumaya gerek duyulmamaktadır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

4 mg/2 ml'lik 1 ampul veya 5 ampul içeren karton kutularda

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.

Özel hazırlama talimatları

Ampul formülasyonları korumalı değildir ve sadece bir kez kullanılmalıdır, açtıktan hemen sonra enjekte ya da dilüe edilmelidir, beklemiş çözeltiler dökülmelidir.

Ondansetron enjeksiyon ampulleri otoklav işlemine tabi tutulmamalıdır.

İntravenöz sıvılarla geçimliliği: Ondansetron enjeksiyon ancak tavsiye edilen infüzyon sıvıları ile karıştırılmalıdır. İntravenöz çözeltiler "iyi farmasötik pratik" usullerine uygun olarak infüzyon zamanında hazırlanıp bekletilmeden kullanılmalıdır. Bununla beraber, ondansetron enjeksiyonunun oda sıcaklığında (25°C'nin altında), floresan ışığı altında veya bir soğutucuda aşağıdaki intravenöz infüzyon çözeltileri ile birlikte 7 gün stabil olduğu gösterilmiştir:

Sodyum Klorür İntravenöz İnfüzyonu BP % 0.9 a/h,

Glukoz İntravenöz İnfüzyonu BP % 5 a/h,

Mannitol İntravenöz İnfüzyonu BP % 10 a/h,

Ringers İntravenöz İnfüzyonu,

Potasyum Klorür % 0.3 a/h ve Sodyum Klorür % 0.9 a/h İntravenöz İnfüzyonu BP,

Potasyum Klorür % 0.3 a/h ve Glukoz % 5 a/h İntravenöz İnfüzyonu BP.

Polivinil klorid infüzyon torbaları ve polivinil klorid uygulama setleri ile geçimlilik çalışmaları yapılmıştır. Polietilen infüzyon torbalarında ve tip 1 cam şişelerde de yeterli stabilite sağlanacağı düşünülmektedir. Ondansetron çözeltilerinin % 0.9 a/h sodyum klorürde veya % 5 a/h glukoz çözeltilerinde polipropilen şırıngalarda stabil olduğu gösterilmiştir. Geçimli olduğu diğer infüzyon çözeltileri ile seyreltilmiş ondansetron infüzyonunun polipropilen şırıngalarda stabil olacağı düşünülmektedir.

Not: İnfüzyon sıvıları ile ZOPHRALEN enjektabl karışımları hazırlandıktan sonra uzun süre saklanmak istendiğinde, karıştırma işlemi uygun aseptik koşullarda yapılmalıdır.

Diğer ilaçlarla geçimliliği: Ondansetron bir infüzyon torbası veya şırınga pompasıyla 1 mg/saat dozunda intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir. Aşağıdaki ilaçlar ondansetron verme setinin Y- kısmından ondansetronun 16-160 mikrogram/ml (örn. sırasıyla; 8 mg/500 ml ve 8 mg/50 ml) konsantrasyonları ile beraber verilebilir.

Sisplatin: 1-8 saat sürede 0.48 mg/ml (örn. 240 mg/500 ml) konsantrasyonlarda verilir.

5-fluorourasil: 0.8 mg/ml konsantrasyonda (örn. 2.4 g/3 litre veya 400 mg/500 ml) saatte en az 20 ml hızla (500 ml/24 saatte) verilir. Daha yüksek 5-fluorourasil konsantrasyonları ondansetronun çökmesine neden olur. 5- fluorourasil enfüzyonları diğer ekspanyanlara ilaveten % 0.045 a/h magnezyum klorür içerdiğinde geçimli olduğu gösterilmiştir.

Karboplatin: 0.18 mg/ml'den 9.9 mg/ml'ye kadar olan konsantrasyonlarda (örn. 90 mg/500 ml ve 990 mg/100 ml) on dakika ila bir saat süreyle verilebilir.

Etoposid: 0.144 mg/ml'den 0.25 mg/ml'ye kadar konsantrasyonlarda (örn. 72 mg/500 ml-250 mg/1 litre) 30 dakika ila 1 saat arasında verilebilir.

Seftazidim: 250 mg'dan 2000 mg'a kadar dozlarda Enjeksiyonluk Su BP'de üretici tarafından tavsiye edildiği şekilde sulandırılmış olarak (örn. 2.5 ml 250 mg için ve 10 ml 2 g seftazidim için) yaklaşık 5 dakika süresinde intravenöz bolus enjeksiyon şeklinde verilir.

Siklofosfamid: 100 mg'dan 1 g'a kadar yayılımında, 100 mg siklofosfamid için 5 ml Enjeksiyonluk Su BP ile, üreticisi tarafından tavsiye edildiği üzere sulandırılır ve beş dakika boyunca intravenöz bolus enjeksiyon şeklinde verilir.

Doksorubisin: 10-100 mg dozlarda her 10 mg doksorubisine 5 ml olacak şekilde Enjeksiyonluk Su BP ile üreticisi tarafından tavsiye edildiği şekilde sulandırılır, intravenöz bolus enjeksiyon şeklinde 5 dakikada verilebilir.

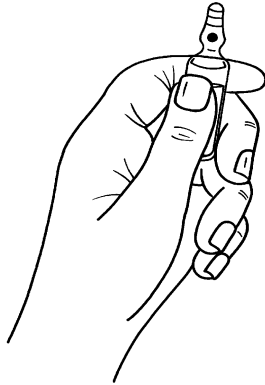
Deksametazon: Deksametazon sodyum fosfat 20 mg yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde 2-5 dakika süreyle geçimli olduğu 50-100 ml infüzyon sıvısında seyreltilmiş 8 veya 16 mg ondansetronu yaklaşık 15 dakikada veren infüzyon setinin Y kısmından verilebilir. Deksametazon sodyum fosfat ve ondansetronun geçimliliği, bu ilaçları aynı verme setinden 32 mikrogram -2.5 mg/ml deksametazon sodyum fosfat ve 8 mikrogram - 1 mg/ml ondansetron konsantrasyonlarında verilerek gösterilmiştir.

Ampul açma talimatları

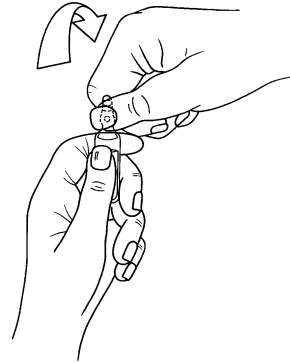
Ampuller OPC (Tek Kırma Noktası) açma sistemi ile donatılmışlardır ve aşağıdaki talimatlar doğrultusunda açılmalıdırlar:

- Ampülü, resim 1'de gösterildiği gibi alt kısmından tutunuz.
- Resim 2'de gösterildiği gibi diğer elinizin başparmağını ampuldeki renkli noktaya bastırınız.

Şekil 1



Şekil 2



7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No:172
34755 Ataşehir-İSTANBUL
Tel: 02164284029
Faks: 02164284086
e-mail: info@demilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

125/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.09.2008

Ruhsat yenileme tarihi: 25.12.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ