

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOLTEM 8 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 8 mg Ondansetrona eşdeğer 10 mg Ondansetron hidroklorür dihidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Anhidr laktoz (inek sütü kaynaklı)...163,75 mg
Gün batımı sarısı (E110).....0,0392 mg
Ponceau 4R kırmızı (E124).....0,0007 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Sarı renkli, film kaplı, bir yüzü Nobel logolu tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZOLTEM, 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 maksimum 5 gün boyunca her 12 saatte bir 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, ZOLTEM tedavisine, tedavi kürü sonrasında, 5 güne kadar oral yoldan devam edilmelidir. Önerilen doz günde iki kere 8 mg'dır.

Yüksek derecede emetojenik kemoterapi: ZOLTEM 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, tedavikürünü takiben ZOLTEM 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 anesteziye 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 ondansetron klirensi önemli derecede azalır ve serum yarılanma ömrü önemli derecede uzar. Böyle hastalardagünlük toplam doz 8 mg'ı aşmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

KNBK (sitotoksik kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusma - 6 aydan 17 yaşa kadar): ZOLTEM 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 dakika 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 i.v	Her 12 saatte bir 2 mg şurup
>10 kg	Her dört saatte bir, 3 doza kadar 0,15 mg/kg i.v	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 ZOLTEM yavaş intravenöz enjeksiyon (en az 30 saniye) önerilmektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi:

Ondansetron dozajında, dozaj sıklığında ve uygulama yolunda değişiklik yapmak gerekmez.

Postoperatif bulantı ve kusma:

Yaşlılarda, postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde ondansetronun kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır; ancak ondansetron 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 tekrarlanandozlar genel popülasyondan farklı olmayan ilaç düzeyleri verecektir. Günlük dozajda değişiklik gerekmez.

4.3 Kontrendikasyonlar

Apomorfın ile eşzamanlı kullanım (bkz. Bölüm 4.5)

Preparatın herhangi bir bileşenine aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).

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 öncülleri olarak özellikle dikkat etmelidirler.

Ondansetron, doza bağlı bir şekilde QT aralığını uzatmaktadır (bkz. Bölüm 5.1). 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, 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 ile diğer serotonerjik ilaçların (selektif serotonin geri alım inhibitörleri

(SSRI) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) dahil) bir arada kullanımı sonrasında serotonin sendromu (mental durumda değişiklik, otonomik instabilite ve nöromusküler anormallikler dahil) olan hastalara ilişkin pazarlama sonrası bildirimler alınmıştır. Eğer klinik durum ondansetron ile diğer serotonerjik ilaçların bir arada kullanımını gerektiriyorsa, hastanın uygun şekilde gözlemlenmesi tavsiye edilir.

Ondansetronun kalın bağırsaktan 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.

Pediyatrik popülasyon:

Ondansetronu hepatotoksik kemoterapi ajanları ile bir arada alan pediyatrik hastalar, karaciğer fonksiyonunda bozulma açısından yakından takip edilmelidir.

Kemoterapi sonucu oluşan bulantı ve kusma (CINV): mg/kg bazında doz hesaplanır ve 4 saat aralıklarla üç doz uygulanırken toplam günlük doz, 5 mg/m²'lik tek bir doz ve ardından bir oral dozun verilmesi ile karşılaştırıldığında daha yüksek olacaktır. Bu iki farklı doz uygulama rejiminin karşılaştırmalı etkililiği klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Çalışmalar arası karşılaştırma iki rejim için benzer etkililiği göstermektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Tablet laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

ZOLTEM tabletler, gün batımı sarısı (E110) ve ponceau 4R kırmızı (E124) içerdiğinden alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

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. Bölüm 4.4).

ZOLTEM ile QT uzamasına yol açan ilaçların birlikte kullanılması QT uzamasına katkıda bulunur. ZOLTEM 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.

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. Bölüm 4.4).

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 klirensi artmıştır ve ondansetronun kan konsantrasyon düzeyleri azalmıştır.

Tramadol

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi:

Gebeliğin 1. trimesterında: D

Gebeliğin 2.ve 3. trimesterında: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebelik testi:

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ondansetron tedavisine başlamadan önce gebelik durumu doğrulanmalıdır.

Kontrasepsiyon:

Üreme potansiyeli olan kadınlar ondansetronun gelişmekte olan fetüse zarar verebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Cinsel olarak aktif üreme potansiyeli olan kadınların, tedavi sırasında ve ondansetron ile tedaviyi bıraktıktan sonraki iki gün boyunca etkili doğum kontrolü (%1'den daha az gebelik oranıyla sonuçlanan yöntemler) kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen insan deneyimine göre, ondansetronun gebeliğin birinci trimesterında kullanıldığında orofasiyal malformasyonlara neden olduğundan şüphelenilmektedir.

1,8 milyon gebeliğin dahil olduğu bir kohort çalışmada, ondansetronun birinci trimesterde kullanımı oral yarık riskinde (tedavi edilen her 10.000 kadın için 3 ilave vaka; düzeltilmiş göreceli risk 1,24 (%95 GA 1,03-1,48) artışla ilişkiliydi.

Kardiyak malformasyonlara ait mevcut epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir.

Ondansetron gebeliğin birinci trimesterında kullanılmamalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterında ondansetron kullanımı önerilmemektedir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmaları, fetüse zarar verdiğine dair kanıt göstermemiştir (bkz. Hayvan verileri).

İnsan verileri

ABD'de yapılan üç epidemiyolojik çalışmada gebeliğin birinci trimesterında ondansetrona maruz kalan annelerin bebeklerinde orofasiyal yarıklar ve kardiyak malformasyonlar dahil spesifik konjenital anomali riskleri değerlendirilmiştir.

Ondansetrona maruz kalan 88.467 gebe kadında yapılan bir kohort çalışmasında kardiyak malformasyonlarda belirgin bir artış bulunmaksızın oral yarıklar riskinde (tedavi edilen her 10.000 kadın için 3 ek vaka, düzeltilmiş göreceli risk (RR) 1,24 (%95 GA 1,03 – 1,48) artış göstermiştir. İntravenöz yoldan ondansetrona maruz kalan 23.877 gebe kadında ayrı olarak yayımlanan bir alt grup analizinde, oral yarıklar veya kardiyak malformasyonların riskinde bir artış bulunmamıştır.

İki veri setindeki 23.200 vakayı içeren popülasyon-temelli doğum defektleri kayıtlarının kullanıldığı bir vaka kontrol çalışmasında bir veri setinde damak yarığı riski artarken, diğer veri setinde risk artışı gösterilmemiştir. Bu çalışmada kardiyak malformasyon riski artmamıştır.

Ondansetrona maruz kalan 3.733 gebe kadında yapılan ikinci kohort çalışmasında ayarlanmış RR 1,7 (%95 GA 1,0 - 2,9) ile ventriküler septal defekt riskinde artış bulunurken kardiyak malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmamıştır.

Hayvan verileri

Sıçanlarda ve tavşanlarda gerçekleştirilen embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, gebe hayvanlara organogenez döneminde sırasıyla 15 mg/kg/gün ve 30 mg/kg/gün'e kadar oral ondansetron dozları uygulanmıştır. Tavşanlarda maternal vücut ağırlığı artışında hafif bir azalma dışında, ondansetronun maternal hayvanların veya yavruların gelişimi üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Sıçanlarda 15 mg/kg/gün ve tavşanlarda 30 mg/kg/gün dozlarındaki maternal doz vücut yüzey alanına bağlı olarak sırasıyla önerilen maksimum 24 mg/gün insan oral dozunun yaklaşık 6 ve 24 katı idi. Doğum öncesi ve sonrası gelişimsel toksisite çalışmasında gebe sıçanlara gebeliğin 17. gününden yavrulamanın 21. gününe kadar 15 mg/kg/gün'e kadar oral ondansetron verildi. Maternal vücut ağırlığında hafif bir düşüş dışında gebe sıçanlar ve çiftleşmiş F1 jenerasyonunun üreme performansı dahil yavruların doğum öncesinde ve sonrasındaki gelişimi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Sıçanlarda 15 mg/kg/gün dozunda maternal doz BSA'ya göre önerilen maksimum 24 mg/gün insan oral dozunun yaklaşık 6 katı idi.

Laktasyon dönemi

Ondansetronun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ondansetronun emzirilen çocuk üzerindeki etkileri veya ondansetronun süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında veri

bulunmamaktadır. Bununla birlikte, ondansetronun emziren hayvanların (sıçanların) sütüne geçtiği gösterilmiştir. Bu nedenle, ondansetron kullanan anneler bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Ondansetronun insan fertilitesi üzerindeki etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır.

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)¹

Seyrek: Hızlı i.v. uygulama sırasında görülen sersemlik

Göz hastalıkları

Seyrek: Ağırlıklı olarak intravenöz ondansetron uygulaması sırasında görülen geçici görme bozuklukları (örn. bulanık görme)

Çok seyrek: Ağırlıklı olarak i.v. uygulama sırasında olmak üzere geçici körlük²

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, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan: Hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon

Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik artışlar³ #

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Toksik epidermal nekroliz dahil toksik deri döküntüsü

1. Kalıcı klinik sekel yönünde istikrarlı kanıt olmaksızın gözlenmiştir.
2. Bildirilen körlük vakalarının büyük kısmı ilk 20 dakika içerisinde kaybolmuştur. Çoğu hasta öncesinde sisplatin dahil kemoterapi ajanları almıştır. Bazı geçici körlük olgularının kökende kortikal olduğu bildirilmiştir.
3. Bu olaylar yaygın olarak sisplatin ile kemoterapi gören hastalarda gözlemlenmiştir.

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: 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. Bölüm 4.8). Görüşbozulması, 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.

Küçük çocuklarda oral doz aşımından sonra serotonin sendromu ile uyumlu vakalar bildirilmiştir.

Tedavi

Ondansetron için spesifik bir antidot bulunmamaktadır, bu nedenle tüm şüpheli doz aşımı durumlarında uygun olduğu şekilde semptomatik ve destekleyici tedavi verilmelidir.

Ek tedavi, klinik durum gerektirdiği ya da mevcut olduğu yerlerde ulusal zehir merkezi tarafından önerildiği şekilde olmalıdır.

Ondansetron ile doz aşımında, ondansetronun anti-emetik etkisi nedeniyle hastaların yanıt vermeleri olası olmadığından altıncökö kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon

Bebeklerde ve 12 ay ila 2 yaş arası çocuklarda kaza sonucu oral ondansetron doz aşımından (4 mg/kg tahmini alımın üzerinde) sonra serotonin sendromu ile uyumlu pediyatrik vakalar bildirilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiemetikler ve bulantıyı önleyici ilaçlar, 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 incebarsakta 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.

Ondansetronun, opiat kaynaklı emezisteki rolü henüz kesinleştirilmemiştir.

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) msn 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) msn idi. Bu çalışmada, 480 msn'den büyük bir QTcF ölçümü ve 60 msn'den büyük bir QTcF uzaması oluşmamıştır.

Klinik Çalışmalar

Pediyatrik popülasyon

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 ondansetronu 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 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 pediyatrik hastalar için 0,1 mg/kg, 40 kg'dan fazla pediyatrik 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 **Pediyatrik 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 epizotları, kurtarma veya tedavinin kesilmesini içermez.

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:

Oral, intramusküler (i.m.) ve intravenöz (i.v.) dozlardan sonra ondansetronun dizpozisyonu, yaklaşık 3 saatlik terminal yarılanma ömrü ve yaklaşık 140 L'lik kararlı durum dağılım hacmi ile benzerdir. Ondansetronun i.m. ve i.v. uygulanmasından sonra eşdeğer sistemik maruziyet elde edilir.

Ondansetronun 5 dakika süreyle verilen 4 mg'lık intravenöz infüzyonu, yaklaşık 65 ng/ml'lik pik plazma konsantrasyonları verir. Ondansetronun intramusküler uygulamasını takiben, enjeksiyondan sonraki 10 dakika içerisinde yaklaşık 25 ng/ml'lik pik plazma konsantrasyonları elde edilir.

Biyotransformasyon:

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

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

Eliminasyon:

Ondansetron yüksek oranda (%70-76) proteine bağlanmaz. Ondansetron sistemik dolaşımdan çoklu enzimatik yollar aracılığıyla ağırlıklı olarak hepatik metabolizma yoluyla temizlenir. Emilen dozun %5'inden azı değişmeden idrarla atılır. CYP2D6 enziminin yokluğu (debrisokuin polimorfizmi), ondansetronun farmakokinetiğini etkilemez. Ondansetronun farmakokinetik özellikleri tekrarlı dozlarla değişmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Ondansetronun dağılımında cinsiyet farklılıklar gösterilmiş olup, kadınlarda oral dozu takiben emilim daha hızlı ve fazladır; sistemik klirens ve dağılım hacmi (ağırlık için ayarlanan) azdır.

Çocuklar ve Gençler (1 aydan 17 yaşa kadar):

1-4 aylık pediyatrik hastalarda (n=19) yapılan cerrahi, ağırlığa bağlı klirens 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 saatve 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 klirensinin ve dağılım hacminin mutlak değerleri yetişkin hastalarla karşılaştırıldığında azalmıştır. Kilo ve 12 yaş ile iki parametre de lineer olarak artmış, değerler genç yetişkinlerinkine yaklaşmıştır. Klirens 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 pediyatrik 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) yetişkinlerinkine kıyaslanabilir. Dağılım hacmi yaşa bağlıdır ve yetişkinlerde bebeklere ve çocuklara oranla daha düşüktür. Klirens kiloya bağlıdır fakat 1-4 aylık bebekler haricinde yaşa bağlı değildir. 1-4 aylık bebeklerde yaşa bağlı klirenste 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 klirens 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 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:

Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-60 mL/dakika) olan hastalarda, ondansetronun i.v. uygulanmasından sonra hem sistemik klirens hem de dağılım hacmi azalmakta, bu da

eliminasyon yarılanma ömründe hafif fakat klinik açıdan anlamlı olmayan bir artış ile sonuçlanmaktadır (5,4 saat). Düzenli hemodiyaliz gerektiren şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar ile gerçekleştirilen bir çalışma (diyalizler arası çalışma) ondansetronun farmakokinetiğinin intravenöz uygulama sonrasında temelde değişmediği göstermektedir.

Karaciğer Yetmezliği:

Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda oral, intravenöz veya intramusküler uygulama sonrasında ondansetronun sistemik klirensi, uzayan eliminasyon yarılanma ömürleri (15-32 saat) ve pre-sistemik metabolizma nedeniyle %100'e yaklaşan oral biyoyararlanım ile belirgin şekilde azalır.

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 etkilemepotansiyeli olduğu gösterilmiştir.

İnsan gönüllülerde yürütülen kapsamlı QT çalışmasında doza bağımlı QT uzaması gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.1 – QT uzaması).

Üreme toksisitesi:

Bkz. Bölüm 4.6

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Anhidr laktoz (inek sütü kaynaklı)
Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize mısır nişastası
Magnezyum stearat

Film Kaplama

Opadry Yellow OY-C 22902

(H.P.M.C. 2910, titanyum dioksit, etilselüloz, kinolin sarısı alüminyum lak, dietilftalat, gün batımı sarısı (E110), ponceau 4R kırmızı (E124))

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, polietilen kapaklı, polipropilen şişede 6 adet film tablet.

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

NOBEL İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Saray Mah. Dr.Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel : 216 - 633 60 00
Faks : 216 - 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

189/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.12.1998
Ruhsat yenileme tarihi: 04.06.2014

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ