

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOFRAN ZYDİS™ 4mg hızlı çözünen dil üstü tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablet;

Ondansetron.....4 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum metilhidroksibenzoat.....0,056 mg

Sodyum propilhidroksibenzoat.....0,0069 mg

Aspartam.....0,625 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz, yuvarlak, planokonveks, dondurarak kurutulmuş, hızlı çözünen tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZOFRAN ZYDİS, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmaların tedavisinde endikedir. ZOFRAN ZYDİS ayrıca post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde 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. ZOFRAN ZYDİS'in esnek uygulama ve dozaj sağlayan parenteral ve oral tablet uygulaması da mevcuttur.

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi: Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi alan hastalara ZOFRAN oral (ZYDİS veya tablet olarak) veya intravenöz enjeksiyon olarak verilebilir. Önerilen oral doz tedaviden 1-2 saat önce 8mg, takiben 12 saat sonra 8mg oraldir. Fazlasıyla emetojenik kemoterapi için, kemoterapiden 1 ila 2 saat önce kullanılabilecek 12 mg oral deksametazon sodyum fosfat ile birlikte 24 mg'a varan tekli oral dozda ondansetron alınabilir. İlk 24 saatten sonraki gecikmiş veya uzamış emezisten korunmak için, oral ZOFRAN tedavisine, tedavi küründen sonra 5 güne kadar devam edilmelidir. Önerilen oral doz günde iki kez 8 mg'dır.

Yüksek derecede emetojenik kemoterapi: Tedaviye intravenöz uygulama ile başlanması önerilir. İlk 24 saatten sonraki gecikmiş veya uzamış emezisten korunmak için, oral ZOFRAN tedavisine, tedavi küründen sonra 5 güne kadar devam edilmelidir. Önerilen oral doz günde iki kez 8mg'dır.

Postoperatif bulantı ve kusma: Post-operatif bulantı ve kusmayı önlemek için ZOFTRAN oral (ZYDİS veya tablet olarak) veya intravenöz veya intramüsküler olarak uygulanır. Önerilen oral doz anesteziden 1 saat önce 16 mg'dır. Başlamış post-operatif bulantı ve kusmanın tedavisinde intramüsküler veya intravenöz enjeksiyon uygulaması önerilir.

Uygulama şekli:

ZOFTRAN ZYDİS blister ambalajından çıkartılmak için iterek zorlamamalıdır. Kapak folyosunun kullanılacak tablete ait kısmı kaldırılır ve yavaşça yerinden çıkartılır. ZYDİS dil üzerine yerleştirilir. Birkaç saniye içinde çözünecektir, sonra yutulur.

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 ZOFTRAN klirensi 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)
ZOFTRAN 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 5mg/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 ZOFRAN yavaş intravenöz enjeksiyon (en az 30 saniye) önerilmektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi:

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

Postoperatif bulantı ve kusma:

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

Diğer:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

Apomorfin 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 öncüleri 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 kaçınınız. 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.

Ondansetron uygulamasından önce hipokalemi ve hipomagnezemi 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 dikkatli 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 arından 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).

ZOFRAN ZYDİS aspartam içerir ve bu nedenle fenilketonürisi olan kişilere zararlı olabilir.

ZOFRAN ZYDİS içeriğindeki benzoat esterleri alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

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).

ZOFRAN ile QT uzamasına yol açan ilaçların birlikte kullanılması QT uzamasına katkıda bulunur. ZOFRAN 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 nöromüsküler 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 dahil)¹

Seyrek: Hızlı i.v. uygulama sırasında görülen sersemlik

Göz hastalıkları

Seyrek: Ağırıklı olarak i.v. uygulaması sırasında görülen geçici görme bozuklukları (örn. bulanık görme)

Çok seyrek: Ağırıklı olarak i.v. uygulaması sırasında 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 hastalıklar

Yaygın olmayan: Hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Konstipasyon

Hepatobilyer 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 sisleptin dahil kemoterapi ajanları almıştır. Bazı geçici körlük olgularının kökende kortikal olduğu bildirilmiştir.
3. Bu olaylar yaygın olarak sisleptin 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). 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.

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

Tedavi

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

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) 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

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 tekli ondansetron dozunun 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:

Ondansetronun oral uygulanmasından sonra emilimi hızlıdır ve 8 mg'lık bir dozdan yaklaşık 1,5 saat sonra yaklaşık 30 ng/mL'lık maksimum pik konsantrasyonlarına ulaşır. Tablet ve şurup formülasyonları biyoeşdeğerdir ve mutlak biyoyararlanımı %60'dır.

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).

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. 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 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 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 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) yetişkinlerinkiyle 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 klirens ek bir azalma olup olmadığı veya kişi sayısının azlığına bağlı doğal bir değişkenlik olduğu konusunda bir sonuca varmak zordur. 6 aydan küçük yaşta 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 çalışmaları, klirensde 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 15 - 60ml/dak.) hem dağılım hacmi, hem sistemik klirens 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) ondansetronun farmakokinetiği esas olarak değişmemiştir.

Karaciğer Yetmezliği:

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

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik 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., Bölüm 5.1 – QT uzaması*).

Üreme toksisitesi:

Bkz. Bölüm 4.6

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Jelatin (sığırcık kaynaklı)

Mannitol

Sodyum metilhidroksibenzoat

Sodyum propilhidroksibenzoat

Aspartam

Çilek aroması

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, her iki yüzü alüminyum, bir yüzü yazılı blisterlerde

10 hızlı çözünen dil üstü 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

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu
Cad. No: 6 34805 Kavacık/Beykoz / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/95

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.02.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ