

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOLTEM 8 mg/4 mL IV enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her ampul (4 mL);

8 mg ondansetrona eşdeğer 10,00 mg ondansetron hidroklorür dihidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat 1 mg

Sodyum klorür..... 36 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul

Renksiz cam ampullerde renksiz, berrak, partikül içermeyen çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZOLTEM, 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:

Yetişkinlerde:

Kemoterapi ve radyoterapi sonucu oluşan bulantı ve kusma: Kanser tedavisinin emetojenik potansiyeli, uygulanan kemoterapi kombinasyonlarının dozlarına ve kullanılan radyoterapi rejimlerine göre değişir. ZOLTEM'in aynı zamanda uygulama ve dozaj esnekliği sağlayan oral tablet formları da mevcuttur. 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 hidroklorür dihidrat dozu 16 mg'ı aşmamalıdır.

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi: Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi alan hastalara ZOLTEM 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 hidroklorür dihidrat dozu 16 mg'ı aşmamalıdır. İlk 24 saatten sonraki gecikmiş veya uzamış emezisten korunmak için, ilk gün uygulanan tedaviyi takiben,

oral ZOLTEM tedavisi önerilir.

Yüksek derecede emetojenik kemoterapi: Yüksek dozda sisplatin gibi aşırı emetojenik kemoterapi uygulanan hastalara ZOLTEM 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 hidroklorür dihidrat 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'luk yavaş intravenöz enjeksiyonu veya intramüsküler enjeksiyonu takiben 2 ila 4 saat ara ile ilave iki 8 mg'luk intravenöz doz veya 24saate 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, ZOLTEM'in etkisi kemoterapiden önce 20 mg'luk 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 ZOLTEM tedavisi önerilir.

Postoperatif bulantı ve kusma: Post-operatif bulantı ve kusmayı önlemek için ZOLTEM oral, intramüsküler veya yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde verilebilir. Önerilen ZOLTEM 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 hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidratdozu **16 mg'ı** geçmemelidir (en az 15 dakika boyunca infüzyonla).

Uygulama şekli:

Intramüsküler veya intravenöz yolla 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 ZOLTEMklirensi 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 hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat 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 tedavisinde ondansetronun kullanımı ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalarda post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde genel anestezi altındaki cerrahi uygulamalarda, ondansetron hidroklorür dihidrat yavaş i.v. enjeksiyonu olarak (30 saniyeden az değil) maksimum 4 mg'a kadar 0,1 mg/kg dozunda anestezi başlangıcından önceya 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 hidroklorür dihidrat 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: Ondansetron hidroklorür dihidratın 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 (bkz. Bölüm 6.1).

Ondansetron hidroklorür dihidratın apomorfin hidroklorür ile eşzamanlı kullanımı şiddetli hipotansiyon ve bilinç kaybı bildirimleri nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

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 hidroklorür dihidrat, doza bağlı bir şekilde QT aralığını uzatmaktadır (bkz. Bölüm 5.1) Ayrıca, ondansetron hidroklorür dihidrat kullanan hastalarda pazarlama sonrası Torsades de Pointes vakaları bildirilmiştir. Konjenital uzun QT sendromu bulunan hastalarda ondansetron hidroklorür dihidrat kullanımından kaçınılmalıdır. Ondansetron hidroklorür dihidrat, elektrolit anomalileri, konjestif kalp yetmezliği, bradikardisi 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 hidroklorür dihidrat uygulaması öncesinde düzeltilmelidir.

Ondansetron hidroklorür dihidrat ve diğer serotonerjik ilaçların (selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) dahil) eşzamanlı kullanımını takiben serotonin sendromu (mental durumda değişiklik, otonomik

instabilite ve nöromusküler anormallikler dahil) tarif edilmiştir (bkz. *Etkileşimler*). Ondansetron hidroklorür dihidrat ve diğer serotonerjik ilaçlarla eşzamanlı tedavi klinik olarak gerekli olduğunda, hastaları yakın izlem altına almak tavsiye edilmektedir.

Ondansetron hidroklorür dihidratın kalın bağırsaktan geçiş süresini uzattığı bilindiğinden, subakut barsak obstrüksiyonu belirtileri olan hastalar ondansetron hidroklorür dihidrat uygulamasından sonra izlenmelidir.

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Kemoterapi sonucu oluşan bulantı ve kusma (CINV): mg/kg bazında doz hesaplanır ve 4 saataralıklarla 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).

Her 4 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 ondansetron hidroklorür dihidratın alkol, temazepam, furosemid, tramadol, alfentanil, morfin, lidokain, tiyopental ve propofol ile birlikte uygulandığında farmakokinetik olarak etkileşmediğini göstermektedir.

Ondansetron hidroklorür dihidrat multipl hepatik sitokrom P-450 enzimleri CYP3A4, CYP2D6 ve CYP1A2 tarafından metabolize olur. Bu metabolik enzimlerin ondansetron hidroklorür dihidratı 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 hidroklorür dihidrat atılımında veya doz gereksiniminde çok az değişikliğe neden olmakta ya da herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır.

Ondansetron hidroklorür dihidratın, 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 (bkz. Bölüm 4.4).

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

Eşzamanlı ondansetron hidroklorür dihidrat 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

Ondansetron hidroklorür dihidratın 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, ondansetron hidroklorür dihidratın klirensi artmıştır ve ondansetron hidroklorür dihidratın kan konsantrasyon düzeyleri azalmıştır.

Tramadol

Küçük ölçekli çalışmalardan elde edilen veriler ondansetron hidroklorür dihidratın 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 trimesterında 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 yavru olmanın 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 sonrasında 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 ondansetron hidroklorür dihidratın 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 (bir çok durumda infüzyon süresiuzatılarak önlenen veya düzelen)

Göz hastalıkları

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

Çok seyrek: Ağırıklı olarak intravenöz ondansetron hidroklorür dihidrat 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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Lokal i.v. enjeksiyon yeri reaksiyonları

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 kökünde 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 (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve semptomlar

Ondansetron hidroklorür dihidratın 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 hidroklorür dihidrat, 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 hidroklorür dihidrat için spesifik bir antidot bulunmamaktadır, bu nedenle 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 hidroklorür dihidrat ile doz aşımında, ondansetron hidroklorür dihidratın anti-emetik etkisi nedeniyle hastaların yanıt vermeleri olası olmadığından altıncü kökü kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon

Bebeklerde ve 12 ay ila 2 yaş arası çocuklarda kaza sonucu oral ondansetron hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat; 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 hidroklorür dihidrat 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, ondansetron hidroklorür dihidratın 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-HT₃reseptörlerini 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 hidroklorür dihidrat plazma prolaktin konsantrasyonlarını değiştirmez.

Ondansetron hidroklorür dihidratın, opiat kaynaklı emezdeki rolü henüz kesinleştirilmemiştir.

QT Uzaması

Ondansetron hidroklorür dihidratın 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 hidroklorür dihidrat dozları, 15 dakikalık intravenöz infüzyonla uygulanan 8 mg ve 32 mg şeklinde idi. Test edilen 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

Ondansetron hidroklorür dihidratın 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 hidroklorür dihidrat ve 8 ila 12 saat sonra oral yolla 4 mg ondansetron hidroklorür dihidrat ya da 0,45 mg/kg IV ondansetron hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat şurup kullanmıştır. Kemoterapinin en kötü gününde tam kusma kontrolü %49 (5 mg/m² IV ve 4 mg oral ondansetron hidroklorür dihidrat) 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 hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat 2 ila 4 mg oral deksametazon ile birlikte 5 mg/m²likIV dozda intravenöz yolla uygulandığında hastaların %73'ü.
- Ondansetron hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat şurup kullanmıştır. İki tedavi grubu arasında advers olayların insidansı veya yapısı açısından bir fark yoktur.

6 ila 48 aylık 75 çocukta ondansetron hidroklorür dihidratın 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 hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat takiben ettiği 0,15 mg/kg'lık bir IV ondansetron hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat 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 \leq III'tür. Anestezinin başlatılmasını takiben beş dakika içinde 0,1 mg/kg'lık tek bir doz ondansetron hidroklorür dihidrat uygulanmıştır. 24 saatlik değerlendirme periyodu sırasında (ITT) en az bir kusma epizodu yaşayan gönüllü oranı, plasebo kullananlarda ondansetron hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat (%)	Plasebo (%)	p değeri
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
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:

Ondansetron hidroklorür dihidratın intramüsküler veya intravenöz uygulamasını takiben sistemik maruz kalma düzeyleri eşdeğerdir.

Oral uygulama sonrasında ondansetron hidroklorür dihidrat, gastrointestinal sistemden pasif bir şekilde ve tam olarak absorbe olur ve ilk geçiş metabolizmasına tabidir. 8 mg'lık bir dozdan yaklaşık 1,5 saat sonra yaklaşık 30 ng/mL pik plazma konsantrasyonları elde edilir. 8 mg'ın üzerindeki dozlar için ondansetron hidroklorür dihidratın doz ile sistemik maruziyetindeki artış, oransaldan daha yüksektir; bu durum daha yüksek oral dozlarda ilk geçiş metabolizmasında bir miktar azalma olduğunu gösteriyor olabilir. Sağlıklı gönüllülerde 8 mg tabletlerin oral uygulamasını takiben ortalama biyoyararlanım yaklaşık %55 ila %60'dır. Biyoyararlanım, oral uygulama sonrasında yiyecek ile hafif artar fakat anti-asit ilaçlardan etkilenmez. Sağlıklı yaşlı gönüllülerdeki çalışmalar ondansetron hidroklorür dihidratın gerek biyoyararlanımında (%65) gerekse yarılanma ömründe (5 saat) hafif fakat klinik açıdan anlamlı, yaşla ilişkili artışlar göstermiştir.

Dağılım:

Oral, intravenöz ve intramüsküler dozlardan sonra ondansetron hidroklorür dihidrat un dizepozisyonu, yaklaşık 3 saatlik terminal yarılanma ömrü ve yaklaşık 140 L'lik kararlı

durum dağılım hacmi ile benzerdir. Ondansetron hidroklorür dihidratın intramusküler ve intravenöz uygulanmasından sonra eşdeğer sistemik maruziyet elde edilir.

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

Biyotransformasyon:

Ondansetron hidroklorür dihidrat sistemik dolaşımdan, çeşitli enzimatik yollar aracılığıyla başlıca hepatik metabolizma ile uzaklaştırılır. CYP2D6 enzimi eksikliğinin (debrisokin polimorfizmi) ondansetron hidroklorür dihidratın farmakokinetiğine etkisi yoktur.

Eliminasyon:

Ondansetron hidroklorür dihidrat yüksek oranda (%70-76) proteine bağlanmaz. Ondansetron hidroklorür dihidrat 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. Ondansetron hidroklorür dihidratın farmakokinetik özellikleri tekrarlı dozlarla değişmez.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Ondansetron hidroklorür dihidratın 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 hidroklorür dihidrat 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 ondansetron hidroklorür dihidratın 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 ondansetron hidroklorür dihidratın i.v. uygulamasını takiben 1 ay-44 yaş arası 428 kişide (kanser hastaları, cerrahi hastaları ve sağlıklı gönüllüler) uygulanmıştır. Bu analize dayanarak, oral ya da i.v. dozu takiben 1-4

aylık bebekler hariç, çocuklarda ve yetişkinlerdeki ondansetron hidroklorür dihidratın 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 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 hidroklorür dihidrat 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 ondansetron hidroklorür dihidratın 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 hidroklorür dihidrat 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. Bölüm 4.2 – Kemoterapi ve Radyoterapi ile İndüklenen Bulantı ve Kusma Bölümü – Yaşlılar*).

Böbrek Yetmezliği:

Böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi 15-60 mL/dakika) olan hastalarda, ondansetron hidroklorür dihidratın 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) ondansetron hidroklorür dihidratın farmakokinetiğinin intravenöz uygulama sonrasında temelde değişmediği göstermektedir.

Karaciğer Yetmezliği:

Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda oral, intravenöz veya intramusküler uygulama sonrasında ondansetron hidroklorür dihidratın 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 güvenilirlik verileri

Kopyalanmış insan kardiyak iyon kanallarındaki bir çalışmada ondansetron hidroklorür dihidratın 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

Sodyum klorür
Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

Ondansetron hidroklorür dihidrat enjeksiyonu sadece tavsiye edilen solüsyonlarla karıştırılarak yapılmalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak ve ambalajında saklanır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

8 mg/4 ml'lik 1 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 enjektöre ya da dilüe edilmelidir, beklemiş çözeltiler dökülmelidir.

Ondansetron hidroklorür dihidrat enjeksiyon ampulleri otoklav işlemine tabi tutulmamalıdır.

Intravenöz sıvılarla geçimliliği: Ondansetron hidroklorür dihidrat enjeksiyon ancak tavsiye edilen infüzyon sıvıları ile karıştırılmalıdır. İntravenöz çözeltiler "iyi farmasötik pratik" usullerine uygun olarak infüzyon zamanında hazırlanıp bekletilmeden kullanılmalıdır. Bununla beraber, ondansetron hidroklorür dihidrat enjeksiyonun 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 hidroklorür dihidrat 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 hidroklorür dihidrat infüzyonunun polipropilen şırıngalarda stabil olacağı düşünülmektedir.

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

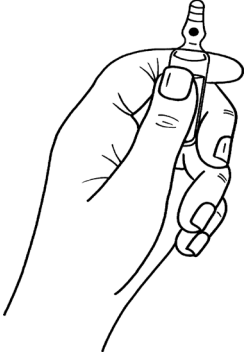
Diğer ilaçlarla geçimliliği: Ondansetron hidroklorür dihidrat bir infüzyon torbası veya şırıngapompasıyla 1 mg/saat dozunda intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir. Aşağıdaki ilaçlar ondansetron hidroklorür dihidrat verme setinin Y- kısmından ondansetron hidroklorür dihidratın 16 - 160 mikrogram/ml (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 ondansetron hidroklorür dihidrat çökmesine neden olur. 5- fluorourasil enfüzyonları diğer ekspiyanlara 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 yayılımda, 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 ondansetron hidroklorür dihidratı yaklaşık 15 dakikada veren infüzyon setinin Y kısmından verilebilir. Deksametazon sodyum fosfat ve ondansetron hidroklorür dihidratın geçimliliği, bu ilaçları aynı verme setinden 32 mikrogram - 2,5 mg/ml deksametazon sodyum fosfat ve 8 mikrogram - 1 mg/ml ondansetron hidroklorür dihidrat konsantrasyonlarında verilerek gösterilmiştir.

Ampul açma talimatları

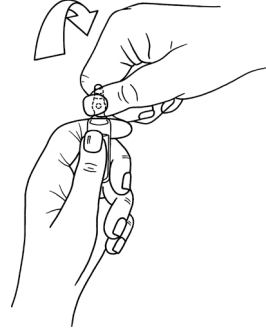
Ampuller OPC (Tek Kırma Noktası) açma sistemi ile donatılmışlardır ve aşağıdaki talimatlar doğrultusunda açılmalıdırlar:

- 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

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

193/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

25.08.1999

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ