

## 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 oraldır. Fazlasıyla emetojenik kemoterapi için, kemoterapiden 1 ila 2 saat önce kullanılacak 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 klerensi önemli derecede azalır ve serum yarılanma ömrü önemli derecede uzar. Böyle hastalarda günlük toplam doz 8 mg'ı aşmamalıdır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

*KNBK (sitotoksik kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusma-* 6 aydan 17 yaşa kadar) 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/m<sup>2</sup> 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 <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. + 12 saat sonra 2 mg şurup	Her 12 saatte bir 2 mg şurup
≥ 0.6 m <sup>2</sup> ila ≤ 1.2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> i.v. + 12 saat sonra 4 mg şurup veya tablet	Her 12 saatte bir 4 mg şurup ya da tablet
> 1.2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> 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/debrisokin metabolizması olan hastalar:* Ondansetronun eliminasyon yarılanma ömrü spartein ve debrisokini zayıf metabolize edenlerde değişmez. Böyle hastalarda tekrarlanan dozlar genel popülasyondan farklı olmayan ilaç düzeyleri verecektir. Günlük dozajda değişiklik gerekmez.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Apomorfine eşzamanlı kullanım (bkz. bölüm 4.5)

Preparatın herhangi bir bileşene aşırı duyarlılık.

#### **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Diğer selektif 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistlerine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Solunum reaksiyonları semptomatik olarak tedavi edilmelidir ve klinisyenler bu reaksiyonlara hipersensitivite reaksiyonlarının öncüleri olarak özellikle dikkat etmelidirler.

Ondansetron, doza bağlı bir şekilde QT aralığını uzatmaktadır (bkz. Klinik Farmakoloji) Ayrıca, ondansetron kullanan hastalarda pazarlama sonrası Torsades de Pointes vakaları bildirilmiştir. Konjenital uzun QT sendromu bulunan hastalarda ondansetron kullanımından kaçınınız. Ondansetron, elektrolit anomalileri, konjestif kalp yetmezliği, 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 diğerk 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. Eđer klinik durum ondansetron ile diğerk serotonerjik ilaçların bir arada kullanımını gerektiriyorsa, hastanın uygun şekilde gözlemlenmesi tavsiye edilir.

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

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

ZOFRAN ZYDİS aspartam içerir ve bu nedenle fenilketonürlü hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

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

ZOFRAN ZYDİS, her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### Pediyatrik popülasyon:

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

CINV: mg/kg bazında doz hesaplanır ve 4 saat aralıklarla üç doz uygulanırken toplam günlük doz, 5 mg/m<sup>2</sup>'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. alışmalar arası karşılaştırma iki rejim için benzer etkililiği göstermektedir (bkz. bölüm 5.1).

#### **4.5 Diğerk tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğerk etkileşim şekilleri**

Yaygın olarak birlikte uygulandığı ilaçların metabolizmasını artırdığına veya önlediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Spesifik alışmalar 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 diğerk enzimler tarafından telafı edilmektedir ve ondansetron atılımında veya doz gereksiniminde çok az değişikliğe neden olmakta ya da herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır.

Ondansetronun, QT aralığını uzatan ve/veya elektrolit anomalilerine sebep olan ilaçlarla eş zamanlı olarak uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Uyarılar ve Önlemler).

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. *Uyarılar ve Önlemler*).

#### *Apomorfin*

Ondansetronun apomorfin hidroklorür ile eşzamanlı kullanımı şiddetli hipotansiyon ve bilinç kaybı bildirimleri nedeniyle kontrendikedir.

#### *Fenitoin, Karbamazepin ve Rifampisin*

CYP3A4'ün potent indükleyicileri (örn, fenitoin, karbamazepin ve rifampisin) ile tedavi edilen hastalarda, ondansetronun klerensi artmıştır ve ondansetronun kan konsantrasyon düzeyleri azalmıştır.

#### *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**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### **Gebelik dönemi**

Ondansetronun insan gebeliğinde kullanımının güvenliliği saptanmamıştır. Deney hayvanı çalışmaları üzerinde yapılan değerlendirme, embriyo veya fetus gelişimi, gestasyonun gidişatı ve perinatal/postnatal gelişim açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir. Ancak hayvan çalışmaları her zaman insandaki yanıtı öngörücü nitelikte olmadığından, ondansetronun gebelikte kullanımı önerilmemektedir.

### **Laktasyon dönemi**

Araştırmalar ondansetronun emziren hayvanlarda süte geçtiğini göstermiştir. Bu yüzden, ondansetron kullanan anneler bebeklerini emzirmemelidirler.

### **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  $\geq 1.000$  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)<sup>1</sup>

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 körlük<sup>2</sup>

#### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın olmayan: Aritmiler, göğüs ağrısı (ST segment depresyonu ile birlikte olan veya olmayan), bradikardi

Seyrek: QT uzaması (Torsades de Pointes dahil)

#### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Hararet veya sıcak basması hissi

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

#### **Solunum bozuklukları, göğüs ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hıçkırık

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Konstipasyon

## Hepatobiliyer hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik artışlar<sup>3</sup>

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

Ondansetron, doza bağlı bir şekilde QT aralığını uzatmaktadır. Doz aşımı halinde, EKG ile izlenmesi önerilmektedir.

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 altıncöku 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: Selektif 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti

ATC kodu: A04AA01

Ondansetron; güçlü, yüksek derecede selektif 5-HT<sub>3</sub> reseptör antagonistidir. Kusma ve bulantıyı kontrol altına almaktaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi incebarsakta serotonin (5-HT) saliverilmesine neden olarak 5-HT<sub>3</sub> 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 saliverilmesine 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-HT<sub>3</sub> 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

##### *Çocuklar ve ergenler (1 aylık yaş ila 17 yaş)*

#### KNBK

Ondansetronun kanser kemoterapisi ile indüklenen kusma ve bulantının kontrolündeki etkililiği, 1 ila 18 yaşındaki 415 hastada yürütülen çift kör, randomize çalışmada değerlendirilmiştir (S3AB3006). Kemoterapi gününde, hastalar ya 5 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>'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 pediatrik hastalar için 0.1 mg/kg, 40 kg'dan fazla pediatrik hastalar için 4 mg; hasta sayısı = 735) ya da plaseboya (hasta sayısı = 734) randomize edilmiştir. Çalışma ilacı anestezinin başlatılmasından hemen önce ya da sonra en az 30 saniyede uygulanmıştır. Ondansetron bulantı ve kusmanın önlenmesinde plasebodakinden anlamlı olarak daha etkilidir. Bu çalışmaların bulguları Tablo 3'te özetlenmektedir.

**Tablo 3 Pediatrik Hastalarda postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisi – 24 saatte tedavi yanıtı**

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

CR = kusma epizodu, kurtarma veya kesme yok

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim:

Oral uygulamanın ardından, gastrointestinal sistemden pasif olarak ve tamamen absorbe edilmiştir ve ilk geçiş metabolizmasına uğramaktadır. Doruk plazma konsantrasyonlarına dozun verilmesinden yaklaşık 1.5 saat sonra ulaşır. 8 mg'ın üzerindeki dozlar için, ondansetronun sistemik etkisine maruziyetindeki artış, dozla orantısız olandan daha büyüktür; bu, oral yoldan daha yüksek dozlar uygulandığındaki ilk geçiş metabolizmasındaki azalmayı yansıtabilir.

Sağlıklı erkek bireylerde ortalama biyoyararlanım, tek 8 mg tablet uygulamasını takiben, yaklaşık % 55 ila 60'dır. Biyoyararlanım yiyecek varlığında hafifçe artmıştır fakat antasitlerden etkilenmemiştir.

### Dağılım:

Ondansetronun oral, intramüsküler veya intravenöz dozu takiben dağılımı benzerdir. Kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 140 litredir. Ondansetronun plazma proteinlerine bağlanma derecesi yüksek değildir (%70-76). Ondansetron dağılımında cinsiyete bağlı farklılıklar görülmüştür. Kadınlarda dağılım hacmi daha düşüktür.

### Biyotransformasyon:

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

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

### Eliminasyon:

Terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 3 saattir. Absorbe edilen dozun %5'den azı idrarla değişmeden atılır. Tekrarlayan dozlarda ondansetronun farmakokinetik özellikleri değişmez.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Cinsiyet:

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

### Çocuklar ve Gençler (1 aydan 17 yaşa kadar):

1 - 4 aylık pediatrik hastalarda (n=19) yapılan cerrahi, ağırlığa bağlı klerens 5 - 24 aylık (n=22) hastalardakinden, yaklaşık %30 daha azdır fakat 3-12 yaşlarındaki hastalarla karşılaştırılabilir. 1-4 aylık hasta popülasyonundaki yarı ömür 5-24 aylık hastalardaki 2.9 saat ve 3 - 12 yaş aralığı ile karşılaştırıldığında ortalama 6.7 saat olarak rapor edilmiştir. 1-4 aylık hasta popülasyonundaki farmakokinetik parametrelerdeki farklılıklar ve ondansetron gibi suda çözünebilir ilaçlar için yüksek dağılım hacmi, yenidoğanlardaki ve bebeklerdeki total vücut suyunun yüksek yüzdesi ile açıklanabilir.

Genel anestezi altında elektif cerrahi uygulanan 3-12 yaş arası hastalarda ondansetronun klerensinin ve dağılım hacminin mutlak değerleri yetişkin hastalarla karşılaştırıldığında azalmıştır. Kilo ve 12 yaş ile iki parametre de lineer olarak artmış, değerler genç yetişkinlerinkine yaklaşmıştır. Klerens ve dağılım hacmi değerleri vücut ağırlığıyla normale döndürüldüğünde, bu parametreler için değerler farklı yaş grubu popülasyonları arasında benzer olmuştur. Yaşa bağlı değişiklikleri kiloya bağlı doz uygulaması kompanse eder ve pediatrik hastalarda sistemik maruziyeti normalize etmede etkilidir.

Popülasyon farmakokinetik analizleri ondansetronun i.v. uygulamasını takiben 1 ay - 44 yaş arası 428 kişide (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 ondansetronun sistemik maruziyeti (EAA) yetişkinlerinkine kıyaslanabilir.

Dağılım hacmi yaşa bağlıdır ve yetişkinlerde bebeklere ve çocuklara oranla daha düşüktür. Klerens kiloya bağlıdır fakat 1-4 aylık bebekler haricinde yaşa bağlı değildir. 1-4 aylık bebeklerde yaşa bağlı klerenste ek bir azalma olup olmadığı veya kişi sayısının azlığına bağlı doğal bir değişkenlik olduğu konusunda bir sonuca varmak zordur. 6 aydan küçük yaştaki hastalar CSBK (Cerrahi sonrası bulantı ve kusma)'da sadece tek doz ondansetron alacağından, klinik olarak bağlantılı olan düşük klerens olası değildir.

#### Yaşlılar:

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

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

#### Böbrek Yetmezliği:

Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klerensi 15-60ml/dak.) ondansetronun i.v. uygulamasını takiben hem dağılım hacmi, hem sistemik klerens azalmasına bağlı olarak eliminasyon yarılanma ömründe hafif, fakat klinik olarak önemsiz bir artış (5.4 saat) meydana gelir. Düzenli hemodiyaliz gerektiren ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardaki bir çalışmada (diyaliz aralarında çalışıldı) i.v. uygulamayı takiben ondansetronun farmakokinetiği esas olarak değişmemiştir.

#### Karaciğer Yetmezliği:

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Kopyalanmış insan kardiyak iyon kanallarındaki bir çalışmada ondansetronun klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda hERG potasyum kanallarını bloke ederek kardiyak repolarizasyonu etkileme potansiyeli olduğu gösterilmiştir. İnsan gönüllülerde yürütülen kapsamlı QT çalışmasında doza bağımlı QT uzaması gözlenmiştir (*bkz., Klinik Farmakoloji – QT uzaması*).

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

Gebe sıçan ve tavşanlarda, sırasıyla günde 15 mg/kg ve 30 mg/kg oral dozlarda reproduksiyon çalışmaları yapılmıştır ve ondansetrona bağlı bozulmuş fertilitite veya fetüst üzerinde zararlı bir etkiye ilişkin bir işaret görülmemiştir. Fakat hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar insanlar için her zaman öngörü sağlamadığı için ondansetronun hamilelerde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Jelatin  
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'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

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**

Novartis Ürünleri  
34912 Kurtköy-İstanbul  
Tel: 0 216 560 10 00  
Fax: 0 216 482 64 08

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2016/474

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.06.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**