

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZOFER® 4 mg/ 2 ml Enjeksiyonluk Solüsyon İçeren Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Herbir ampulde

Ondansetron hidroklorür dihidrat 5,000 mg

(4 mg Ondansetron baza eşdeğer)

Yardımcı maddeler:

Sodyum sitrat 0,5 mg

Sodyum klorür 18,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ampul.

Berrak, renksiz çözelti içeren ampul

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZOFER, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmaların tedavisinde, ayrıca post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisinde de endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kemoterapi ve radyoterapi sonucu oluşan bulantı ve kusma: Kanser tedavisinin emetojenik potansiyeli, uygulanan kemoterapi kombinasyonlarının dozlarına ve kullanılan radyoterapi rejimlerine göre değişir. ZOFER '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 dozu 16 mg'ı aşmamalıdır.

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi: Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi alan hastalara ZOFER oral veya intravenöz enjeksiyon şeklinde verilebilir. Düşük IV doz rejimi (4 saat aralıklarla üç kere 0,15 mg/kg) kullanılabilir; 30 saniyeden az olmamak üzere tedaviden hemen önce yavaş intravenöz enjeksiyon şeklindedir. Fakat QT uzama riskinden dolayı tek doz IV ondansetron dozu 16 mg'ı aşmamalıdır. İlk 24 saatten sonraki gecikmiş veya uzamış emezisten korunmak için, ilk gün uygulanan tedaviyi takiben, oral ZOFER tedavisi önerilir.

Yüksek derecede emetojenik kemoterapi: Yüksek dozda sisplatin gibi aşırı emetojenik kemoterapi uygulanan hastalara ZOFER kemoterapiden hemen önce düşük IV doz rejimi (4 saat aralıklarla üç kere 0,15 mg/kg) kullanılabilir. Fakat QT uzama riskinden dolayı tek doz IV ondansetron dozu 16 mg'ı aşmamalıdır. 8 mg'dan yüksek dozlar verilecekse 50-100 ml serum fizyolojik veya diğer geçimli olduğu infüzyon sıvıları ile seyreltilmeli ve 15 dakikadan az olmamak üzere infüzyon şeklinde verilmelidir.

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

Postoperatif bulantı ve kusma: Post-operatif bulantı ve kusmayı önlemek için ZOFER oral, intramüsküler veya yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde verilebilir. Önerilen ZOFER 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.

Uygulama şekli:

İntramüsküler veya intravenöz yoluyla verilir.

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 ZOFER klerensi önemli derecede azalır ve serum yarılanma ömrü önemli derecede uzar. Böyle hastalarda günlük toplam doz 8 mg'ı aşmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

KNBK (sitotoksik kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusma- 6 aydan 17 yaşa kadar) için doz, vücut yüzey alanı (VYA) ya da ağırlığa göre hesaplanabilir. Pediyatrik klinik çalışmalarda, ondansetron 25-50 ml serum fizyolojik ya da diğer geçimli infüzyon sıvılarında seyreltilerek infüzyon halinde uygulanmıştır ve infüzyon en az 15 dakikada yapılmıştır.

VYA ile dozlama

Ondansetron 5 mg/m² i.v. tek doz olarak kemoterapiden hemen önce uygulanmalıdır. 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	Her 12 saatte bir 2 mg şurup
> 10 kg	Her dört saatte bir, 3 doza kadar 0.15 mg/kg	Her 12 saatte bir 4 mg şurup ya da tablet

Postoperatif bulantı ve kusma (1 aydan 17 yaşa kadar):

İki yaşın altındaki çocuklarda post-operatif bulantı ve kusmanın tedavisinde ZOFERin kullanımı ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

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

Geriyatrik popülasyon:

Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi:

ZOFRAN, 65 yaşın üzerindeki hastalarda iyi tolere edilmiştir ve dozajında, dozaj sıklığında ve uygulama yolunda değişiklik yapmak gerekmez.

Postoperatif bulantı ve kusma:

Yaşlılarda, post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde ve tedavisinde ZOFER'in kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Ancak kemoterapi alan 65 yaşın üstündeki 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.

Özel hazırlama talimatları

Ampul formülasyonları korumalı değildir ve sadece bir kez kullanılmalıdır, açtıktan hemen

sonra enjekte ya da dilüe edilmelidir, beklemiş çözeltiler dökülmelidir.

Ondansetron enjeksiyon ampulleri otoklav işlemine tabi tutulmamalıdır.

İntravenöz sıvılarla geçimliliği: Ondansetron enjeksiyon ancak tavsiye edilen infüzyon sıvıları ile karıştırılmalıdır. İntravenöz çözeltiler "iyi farmasötik pratik" usullerine uygun olarak infüzyon zamanında hazırlanıp bekletilmeden kullanılmalıdır. Bununla beraber, ondansetron 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 çözeltilerinin % 0.9 a/h sodyum klorürde veya % 5 a/h glukoz çözeltilerinde polipropilen şırıngalarda stabil olduğu gösterilmiştir.

Geçimli olduğu diğer infüzyon çözeltileri ile seyreltilmiş ondansetron infüzyonunun polipropilen şırıngalarda stabil olacağı düşünülmektedir.

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

Diğer ilaçlarla geçimliliği: Ondansetron bir infüzyon torbası veya şırınga pompasıyla 1 mg/saat dozunda intravenöz infüzyon şeklinde verilebilir. Aşağıdaki ilaçlar ondansetron verme setinin Y- kısmından ondansetronun 16-160 mikrogram/ml (örn. sırasıyla; 8 mg/500 ml ve 8 mg/50 ml) konsantrasyonları ile beraber verilebilir. Sisplatin: 1-8 saat sürede 0.48 mg/ml (örn. 240 mg/500 ml) konsantrasyonlarda verilir. 5-fluorourasil: 0.8 mg/ml konsantrasyonda (örn. 2.4 g/3 litre veya 400 mg/500 ml) saatte en az 20 ml hızla (500 ml/24 saatte) verilir. Daha yüksek 5-fluorourasil konsantrasyonları ondansetronun çökmesine neden olur. 5-fluorourasil enfüzyonları diğer eksipyanlara ilaveten % 0.045 a/h magnezyum klorür içerdiğinde geçimli olduğu gösterilmiştir. Karboplatin: 0.18 mg/ml'den 9.9 mg/ml'ye kadar

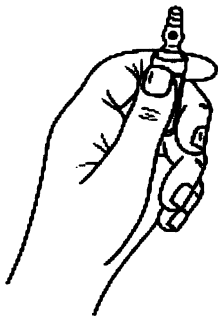
olan konsantrasyonlarda (örn. 90 mg/500 ml ve 990 mg/100 ml) on dakika ila bir saat süreyle verilebilir. Etoposid: 0.144 mg/ml'den 0.25 mg/ml'ye kadar konsantrasyonlarda (örn. 72 mg/500 ml-250 mg/1 litre) 30 dakika ila 1 saat arasında verilebilir. Seftazidim: 250 mg'dan 2000 mg'a kadar dozlarda Enjeksiyonluk 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 ondansetronu yaklaşık 15 dakikada veren infüzyon setinin Y kısmından verilebilir. Deksametazon sodyum fosfat ve ondansetronun geçimliliği, bu ilaçları aynı verme setinden 32 mikrogram - 2.5 mg/ml deksametazon sodyum fosfat ve 8 mikrogram - 1 mg/ml ondansetron konsantrasyonlarında verilerek gösterilmiştir.

Ampul açma talimatları

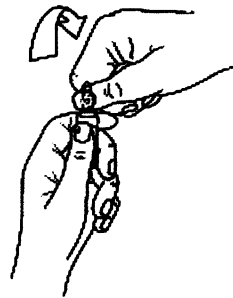
Ampuller OPC (Tek Kırma Noktası) açma sistemi ile donatılmışlardır ve aşağıdaki talimatlar doğrultusunda açılmalıdırlar:

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

Şekil 1



Şekil 2



4.3. Kontrendikasyonlar

İlacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır.

Ondansetronun apomorfın hidroklorür ile eşzamanlı kullanımını şiddetli hipotansiyon ve bilinç kaybı bildirimleri nedeniyle kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer selektif 5-HT₃ reseptör antagonistlerine karşı aşırı duyarlılık gösteren hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir.

Ondansetron, doza bağlı bir şekilde QT aralığını uzatmaktadır (bkz. Klinik Farmakoloji) Ayrıca, ondansetron kullanan hastalarda pazarlama sonrası Torsades de Pointes vakaları bildirilmiştir. Konjenital uzun QT sendromu bulunan hastalarda ondansetron kullanımından kaçınınız. Ondansetron, elektrolit anomalileri, konjestif kalp yetmezliği, bradiaritmisi bulunan hastalarda, QT uzaması olan veya QT uzaması gelişebilecek hastalarda veya QT uzamasına ya da elektrolit anomalilerine sebep olan diğer tıbbi ürünleri kullanan hastalarda dikkatli şekilde uygulanmalıdır.

Hipokalemi ve hipomagnezemi, ondansetron uygulaması öncesinde düzeltilmelidir.

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

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

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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 ve propofol ile birlikte uygulandığında farmakokinetik olarak etkileşmediğini göstermektedir.

Ondansetron multipl hepatik sitokrom P-450 enzimleri CYP3A4, CYP2D6 ve CYP1A2 tarafından metabolize olur. Bu metabolik enzimlerin ondansetronu metabolize etmedeki çeşitliliğinden dolayı, enzim inhibisyonu ya da bir enzimin düşük aktivitesi (örn, CYP2D6 genetik bozukluğu) normal olarak diğer enzimler tarafından telafi edilmektedir ve ondansetron atılımında veya doz gereksiniminde çok az değişikliğe neden olmakta ya da herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır.

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

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.

Apomorfın

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

Tramadol

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

Zofer ile QT uzamasına yol açan ilaçların birlikte kullanılması QT uzamasına katkıda bulunur. Zofran ile birlikte kardiyotoksik ilaçların (örn. antrasiklinler) kullanılması aritmi riskini artırabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri yoktur.

Pediyatrik popülasyon

Veri yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Ondasetronun, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

İnsan hamileliklerinde ondansetronun güvenliliği test edilmemiştir. Deneysel hayvan çalışmalarında, gebelik ve peri- ve post-natal gelişim sırasında embriyonun ya da fetüsün gelişimini etkileyen doğrudan veya dolaylı zararlı etki gözlemlenmemiştir. Fakat hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar insanlar için her zaman öngörü sağlamadığı için ondansetronun hamilelerde kullanımı tavsiye edilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Araştırmalar ondansetronun emziren hayvanlarda süt ile atıldığını göstermiştir. Bu nedenle, ondansetron alan annelerin bebeklerini emzirmemeleri tavsiye edilir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Veri yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Psikomotor testlerde ondansetron performansı etkilememiş ve sedasyona neden olmamıştır. Bu tür aktivitelerde ondansetronun farmakolojisinden beklenen zararlı etkiler gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Sıklık sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

Çok yaygın $\geq 1/10$

Yaygın $\geq 1/100$ ve $< 1/10$

Yaygın olmayan ≥ 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)

Seyrek: i.v. uygulama boyunca görülen sersemlik (bir çok durumda infüzyon süresi uzatılarak önlenen veya düzelen)

Göz hastalıkları

Seyrek: Hızlı intravenöz ondansetron uygulaması sırasında geçici görme bozuklukları (Örn; bulanık görme)

Çok seyrek: Hızlı intravenöz ondansetron uygulaması sırasında geçici körlük

Geçici körlük vakalarının çoğunluğunun 20 dakika içinde ortadan kalktığı rapor edilmiştir.

Hastaların çoğu sisplatinin de dahil olduğu kemoterapötik ilaç almışlardır. Geçici körlük vakalarının bazılarının kortikal kaynaklı olduğu rapor edilmiştir.