Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/88/kaserax-8-mg-20-kapsul
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/M03BX05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBI ÜRÜNÜN ADI

VOTRON 250 µg / 5 ml İ.V. Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
1 ml çözelti 50 mikrogram palonosetron (hidroklorür olarak) içerir.
Her bir VOTRON 5 ml'lik çözelti flakonu, 250 mikrogram palonosetron (hidroklorür olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:
Mannitol .....207,5 mg
Trisodyum sitrat.....3.7 mg
Sodyum hidroksit çözeltisi.....ym

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk çözelti
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1 Terapötik endikasyonları

VOTRON:

- İleri derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı akut bulantı ve kusmanın önlenmesinde
- Orta derecede emetojenik kanser kemoterapisi ile bağlantılı bulantı ve kusmanın önlemesinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama sekli

Pozoloji:
VOTRON tek bir intravenöz bolus olarak, kemoterapi başlamadan yaklaşık 30 dakika önce uygulanır.
VOTRON'nun ileri derecede emetojenik kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmayı önleme etkinliği, kemoterapiden önce uygulanan bir kortikosteroid ilavesi yoluyla arttırılabilir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
7 gün içinde VOTRON'nun tekrarlama dozu önerilmez.

Uygulama sekli:
İntravenöz kullanım içindir. VOTRON 30 saniye içinde enjekte edilmelidir.

Özel Popülasyonlara İlişkin Ek Bilgiler:
Böbrek /Karaciğer yetmezliği: Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Hemodiyalize devam eden son safha böbrek hastaları için herhangi bir veri yoktur. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik Popülasyon: Daha fazla veri elde edilinceye dek, 18 yaş altındaki hastalarda kullanılması önerilmemektedir.

Geriyatrik Popülasyon: Yaşlılarda hiçbir doz ayarlaması yapılmasına gerek yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir. (bkz.bölüm 6.1)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Palonosetron kalın barsak geçiş zamanını arttırabileceğinden, konstipasyon hikayesi olan ya da subakut intestinal obstrüksiyon belirtileri olan hastalar uygulama sonrası takip edilmelidir. Palonosetron 750 mikrogram ile bağlantılı olarak, hastane bakımı gerektiren fekal etkili iki konstipasyon vakası rapor edilmiştir.

Diğer 5-HT_3 reseptör antagonistlerine karsı aşırı duyarlılığı olan hastalarda, palonosetron aşırı duyarlılık reaksiyonu oluşturabilir.

VOTRON, kalp ritm bozukluğu olan veya riski taşıyan hastalara (uzun QT sendromu) kullanılmamalıdır. Bu uyarı, hipokalemi, hipomagnezi hastalarını, elektrolit anormalliği riski nedeni ile diüretik ilaçlar kullanan hastaları, doğuştan QT sendromu olan hastaları, antiaritmik veya QT uzamasına sebep olabilecek ilaçlar kullanan hastaları, tedavisi gereği gittikçe artan dozlarda antrasiklin tedavisi gören hastaları da içermektedir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol(23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder, bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Bu tıbbi ürün 207,5 mg mannitol içermektedir. Dozu nedeniyle uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Palonosetron, CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimlerinin minör katılımı ile, esas olarak CYP2D6 tarafından metabolize edilir. *İn vitro* çalışmaları baz alındığında, klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda palonosetron sitokrom P450 izoenzimini indüklemez ya da inhibe etmez.

Kemoterapötik ajanlar: Preklinik çalışmalarda, palonosetron test edilen 5 kemoterapötik ajanın antitümör aktivitesini inhibe etmemiştir (sisplatin, siklofosfamid, sitarabin, doksorubisin ve mitomisin C).

Metoklopramid: Klinik bir çalışmada, palonosetron'un intravenöz tek bir dozu ve, bir CYP2D6 inhibitörü olan, oral metoklopramidin kararlı durum konsantrasyonunda önemli bir farmakokinetik etkileşim görülmemiştir.

CYP2D6 indükleyiciler ve inhibitörler: Farmakokinetik analizi yapılan popülasyonda, CYP2D6 indükleyicileri (deksametazon ve rifampisin) ve inhibitörler (amiodaron, selekoksib, klorpromazin, simetidin, doksorubisin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, kinidin, ranitidin,

ritonavir, sertralin ya da terbinafin) ile birlikte uygulandığında, palonosetron klerensi üzerinde hiçbir önemli etki görülmemiştir.

Kortikosteroidler: Palonosetron, kortikosteroidler ile birlikte güvenli olarak uygulanabilir.

Diğer İlaçlar: Palonosetron analjezikler, antiemetik, antispazmodikler ve antikolinerjik ilaçlar ile güvenli olarak uygulanabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Palonosetron için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal / fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Plasental transfer ile ilgili olarak, hayvan çalışmalarından sadece limitli veriler elde edilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Doktor tarafından gerekli görülmediği sürece VOTRON gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Palonosetron'un insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Bu sebeple VOTRON ile tedavi sırasında emzirme durdurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite
Palonosetronun 60mg/kg/gün'e kadar olan dozlarında (yüzey alanı esasında yaklaşık 1894 önerilen insan damar içi dozu), erkek ve dişi sıçanlar üzerinde fertilite ve üreme yeteneği üzerinde bir etkisi olmadığı görülmüştür.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik özelliklere, bildirilen advers etkilerin ve/veya ilgili hedef popülasyon üzerinde gerçekleşen ve araç ya da makine kullanımı ile ilişkili performansı konu alan herhangi bir araştırma yapılmamıştır.
Palonosetron, bas dönmesine, uyku hali ya da halsizliğe sebep olduğundan, hastalar araç ve makine kullanırken ya da işletirken dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

250 mikrogramlık bir dozda 633 hasta üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, en sık rastlanan advers etkiler, 60 hastada baş ağrısı (%9), 29 hastada konstipasyon (%5) olarak gözlenmiştir. Bununla birlikte 8 hastada diyare (%1), 8 hastada sersemlik, baş dönmesi (%1), 3 hastada yorgunluk (<%1), 1 hastada karın ağrısı (<%1) ve 1 hastada uykusuzluk (<%1) tespit edilmiştir.

Klinik çalışmalarda aşağıdaki advers etkiler VOTRON ile ilgili muhtemel ya da olası olarak gözlenmiştir.
Çok yaygın(≥1/10); (yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/10.000, çok seyrek <1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kardiyovasküler bozukluklar:
Yaygın: Devamlılık göstermeyen taşikardi, bradikardi, hipotansiyon.
Yaygın olmayan: Hipertansiyon, ekstrasistol, miyokardiyal iskemi, sinus taşikardi, sinüs aritmi, supraventriküler ekstrasistol, QT uzaması. (Birçok durumda VOTRON ile ilişkisi açık değildir).

Dermatolojik bozukluklar:
Yaygın olmayan: Alerjik dermatit, kızarıklık.

Duyma ve Görme bozuklukları:
Yaygın olmayan: Araç tutması, çınlama, gözde iritasyon, amliyopi.

Gastroentestinal hastalıklar:
Yaygın: İshal.
Yaygın olmayan: Dispepsi, karın ağrısı, üst karın ağrısı, ağız kuruluğu, hıçkırık flatulans.

Genel bozukluklar:
Yaygın: Halsizlik.
Yaygın olmayan: Yüksek ateş, sıcak basması, yorgunluk, grip.

Karaciğer bozuklukları:
Yaygın olmayan: Geçici, asemptomatik AST ve/veya ALT ve bilirubin yükselmesi. Bu etkiler ağırlıklı olarak yüksek emetojenik kemoterapi alan hastalarda görülmektedir.

Metabolizma bozuklukları:
Yaygın: Hiperkalemi.
Yaygın olmayan: Elektrolit dalgalanması, glikozüri, metabolik bozukluklar, anoreksi, hiperglisemi, iştah azalması.

Kas iskelet sistemi bozuklukları:
Yaygın olmayan: Artralji.

Sinir sistemi bozuklukları:
Yaygın: Baş dönmesi.
Yaygın olmayan: Uyku hali, insomnia, parestezi, hipersomnia.

Psikiyatrik bozukluklar:
Yaygın: Anksiyete.
Yaygın olmayan: Öforik davranış.

Böbrek ve üriner bozukluklar:
Yaygın olmayan: Üriner retansiyon.

Damar bozuklukları:

Yaygın olmayan: Damar renginin değişmesi, ödem.

Aşırı duyarlılık reaksiyonu:
Seyrek

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu:
Seyrek: Yanma, endurasyon, rahatsızlık ve ağrı.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir aşırı doz vakası rapor edilmemiştir.
Klinik çalışmalarda 6 mg'a kadar olan dozlar kullanılmıştır. En yüksek doz grubu, diğer doz grubu ile karşılaştırıldığında advers reaksiyonları benzer bir insidansta göstermiştir ve hiçbir doz cevabı etkisi gözlenmemiştir. Palonosetron ile muhtemel olmayan aşırı doz vakası ise destekleyici bir tedavi ile kontrol edilmiştir. Diyaliz çalışmaları gerçekleştirilmemiştir, ancak, geniş hacimli bir dağılım sebebiyle, diyaliz palonosetron doz aşımında etkili bir tedavi olması muhtemel değildir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Antiemetikler ve Bulantıyı Önleyiciler, Serotonin ($5HT_3$) Antogonistleri
ATC Kodu: A04AA05

Palonosetron, $5HT_3$ reseptörünün seçici yüksek afiniteli reseptör antagonistidir.
Özellikle sisplatin gibi, ilaçlar kullanılarak kanser kemoterapisi yapıldığında, çoğunlukla bulantı ve kusma oluşmaktadır. $5HT_3$ reseptörleri, postrema alanı kemoreseptör triger bölgede (CTZ), santral ve periferik sinir sisteminin vagus sinir terminallerinde bulunmaktadır. Kemoterapötik ajanların, ince barsak enterokromafin hücrelerinden serotonin salgılanmasıyla bulantı ve kusma oluşturdukları ve salgılanan serotoninin vagus sinir afferentlerindeki $5HT_3$ reseptörlerini, kusma refleksini başlatmak için uyardıkları düşünülmektedir.

Sisplatin $\leq$ 50mg/m^2, karboplatin, siklofosfamid $\leq$ 1500 mg/m^2 ve doksorubisin >25 mg/m^2 içeren, orta derecede emetojenik kemoterapi alan 1132 hasta ile gerçekleştirilen iki randomize, çift kör çalışmada, 1. gün, intravenöz uygulanan 250 mikrogram ve 750 mikrogram palonosetron ile 32 mg ondansetron (yarı ömrü 4 saat) ya da 100 mg dolasetron (yarı- ömrü 7.3 saat) , deksametazon olmaksızın karşılaştırılmıştır.
Sisplatin $\leq$ 60mg/m^2, siklofosfamid >1500 mg/m^2 ve dakarbazin içeren ileri derecede emetojenik kemoterapi alan 667 hasta ile gerçekleştirilen randomize, çift kör çalışmada, 1. gün intravenöz uygulanan 250 mikrogram ve 750 mikrogram palonosetron, 32 mg ondansetron ile karşılaştırılmıştır. Deksametazon, hastaların %67'sine kemoterapiden önce profilaktik olarak uygulanmıştır.

Ön çalışmalar, palonosetron'un etkinliğini gecikmiş başlayan bulantı ve kusmada değerlendirmek için tasarlanmamıştır. Antiemetik aktivite 0-24 saat, 24-120 saat ve 0-120 saat süresince gözlenmiştir. Orta derecede emetojenik kemoterapi üzerindeki çalışma sonuçları ve ileri derecede emetojenik kemoterapi için çalışma aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir.

Palonosetron, emezisin akut fazında etkinlik bakımından karşılaştırılan diğer ilaçlardan farklı değildir.

Palonosetronun çoklu sikluslarda karşılaştırıcı etkisi kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemesine rağmen, üç faz 3 çalışmasına kayıt olan 875 hasta açık uçlu güvenlik çalışmasına devam etmiştir ve 9 ilave kemoterapi siklusuna kadar 750 mikrogram palonosetron ile tedavi edilmiştir. Bütün sikluslar süresince tam emniyet sürdürülmüştür.

Tablo 1: Ondansetron'a karşı Orta Emetojenik Kemoterapide faz ve tedavi grubu cevap veren Hastaların Yüzdesi[a]

	Palonosetron 250 mikrogram (n=189)	Ondansetron 32 miligram (n=185)	Delta	
	%	%	%	
Tam Yanıt (kusma yok ve hiçbir kurtarma tedavisi yok)				**% 97.5 CI[b]**
0-24 saat	81.0	68.6	12.4	[%1.8, %22.8]
24-120 saat	74.1	55.1	19.0	[%7.5, %30.3]
0-120 saat	69.3	50.3	19.0	[%7.4, %30.7]
Tam Kontrol (Tamamlanmış Yanıt ve Hafif bulantıdan daha fazlası değil)				**p-değeri[c]**
0-24 saat	76.2	65.4	10.8	NS
24-120 saat	66.7	50.3	16.4	0.001
0-120 saat	63.0	44.9	18.1	0.001
Bulantı yok (Likert skala)				**p-değeri[c]**
0-24 saat	60.3	56.8	3.5	NS
24-120 saat	51.9	39.5	12.4	NS
0-120 saat	45.0	36.2	8.8	NS

[a] Tedavi etme amaçlı grup

[b] Çalışma eşdeğer etkinlik göstermek için tasarlanmıştır. Palonosetron ve karşılaştırtılan arasında -%15'den büyük ancak daha düşük bir eşdeğer etkinlik gösterir.

[c] Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi $\alpha = 0.05$.

Tablo 2: Dolasetron'a karşı Orta Emetojenik Kemoterapide faz ve tedavi grubu cevap veren Hastaların Yüzdesi[a]

	Palonosetron 250 mikrogram (n=189)	Dolasetron 100 miligram (n=191)	Delta	
	%	%	%	
Tam Yanıt (kusma yok ve hiçbir kurtarma tedavisi yok)				**% 97.5 CI[b]**
0-24 saat	63.0	52.9	10.1	[%-1.7, %21.9]
24-120 saat	54.0	38.7	15.3	[%3.4, %27.1]
0-120 saat	46.0	34.0	12.0	[%0.3, %23.7]
Tam Kontrol (Tamamlanmış Yanıt ve Hafif bulantıdan daha fazlası değil)				**p-değeri[c]**
0-24 saat	57.1	47.6	9.5	NS
24-120 saat	48.1	36.1	12.0	0.018
0-120 saat	41.8	30.9	10.9	0.027
Bulantı yok(Likert skala)				**p-değeri[c]**
0-24 saat	48.7	41.4	7.3	NS
24-120 saat	41.8	26.2	15.6	0.001
0-120 saat	33.9	22.5	11.4	0.014

[a] Tedavi etme amaçlı grup

[b] Çalışma eşdeğer etkinlik göstermek için tasarlanmıştır. Palonosetron ve karşılaştırılan arasında -%15'den büyük ancak daha düşük bir eşdeğer etkinlik gösterir.

[c] Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi $\alpha = 0.05$.

Tablo 3: Ondansetron'a karşı Yüksek Emetojenik Kemoterapide faz ve tedavi grubu cevap veren Hastaların Yüzdesi[a]

	Palonosetron 250 mikrogram (n=223)	Ondansetron 32 miligram (n=221)	Delta	
	%	%	%	
Tam Yanıt (kusma yok ve hiçbir kurtarma tedavisi yok)				**% 97.5 CI[b]**
0-24 saat	59.2	57.0	2.2	[%-8.8, %13.1]
24-120 saat	45.3	38.9	6.4	[%-4.6, %17.3]
0-120 saat	40.8	33.0	7.8	[%-2.9, %18.5]
Tam Kontrol (Tamamlanmış Yanıt ve Hafif bulantıdan daha fazlası değil)				**p-değeri[c]**
0-24 saat	56.5	51.6	4.9	NS
24-120 saat	40.8	35.3	5.5	NS
0-120 saat	37.7	29.0	8.7	NS
Bulantı yok(Likert skala)				**p-değeri[c]**
0-24 saat	53.8	49.3	4.5	NS
24-120 saat	35.4	32.1	3.3	NS
0-120 saat	33.6	32.1	1.5	NS

[a] Tedavi etme amaçlı grup

[b]Çalışma eşdeğer etkinlik göstermek için tasarlanmıştır. Palonosetron ve karşılaştırılan arasında - %15'den büyük ancak daha düşük bir eşdeğer etkinlik gösterir.
[c] Ki-kare testi. Anlamlılık seviyesi α=0.05.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:
VOTRON (palonosetron hidroklorür) antiemetik ve bulantı önleyici bir ajandır. Palonosetron güçlü bir $5HT_3$ reseptör antagonistidir, diğer reseptörlere daha zayıf bağlanır.
Palonosetron hidroklorür beyazdan kirli beyaza renkli kristalize tozdur. Suda ve propilen glikolde çözünür, etanol ve 2-propanolde az çözünür. VOTRON enjeksiyonluk çözelti, steril, berrak, renksiz, pirojensiz, izotonik, tamponlanmış bir çözeltidir. Çözeltinin pH degeri 4,5-5,5'dur.

Emilim:
İntravenöz uygulamayı takiben, plazma konsantrasyonlarındaki başlangıçtaki ani azalmayı takiben yaklaşık 40 saatlik eliminasyon yarı ömür ile vücuttan yavaş bir şekilde atılır. Ortalama maksimum plazma konsantrasyonu (C_{max}) ve konsantrasyon-zaman eğrisinin altında kalan alan (EAA - ∞) genellikle doz ile orantılı olup, sağlıklı gönüllülerde ve kanser hastalarında 0.3-90 µg/kg doz aralığındadır.

Dağılım:
Palonosetron önerilen dozlarda vücutta yaygın olarak dağılır ve dağılım hacmi yaklaşık 6.9-7.9 L/kg.dır. Palonosetron'un yaklaşık %62'si plazma proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:
Palonosetron, yaklaşık %40'ı böbrek yoluyla, yaklaşık %50'si palonosetron'un $5HT_3$ reseptör antagonist aktivitesinin %1'den daha azına sahip olan iki primer metabolite şekillenerek metabolize olduğu ikili bir yol ile elimine edilir. *In vitro* metabolizma çalışmaları CYP2D6'nın ve daha az olmak üzere, CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimleri ile palonosetron metabolize edildiği gösterilmiştir. Ancak, klinik farmakokinetik parametreler, CYP2D6 substuratlarının yavaş ve hızlı metabolize edicileri arasında anlamlı derecede farklılık göstermemektedir. Palonosetron klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe ya da indüke etmez.

Eliminasyon:
10 mikrogram/kg [^{14}C]-palonosteron'un tek bir intravenöz dozundan sonra, dozun yaklaşık %80'i 144 saat içinde idrar yoluyla değişmemiş aktif madde olarak atılmıştır. Bu da verilen dozun %40'ına eşdeğerdir. Sağlıklı deneklere tek doz intravenöz bir bolus uygulamasından sonra, palonosetronun toplam vücut klerensi 173 ± 73 ml/dk. ve renal klerens 53 ± 29 ml/dk'dır. Düşük toplam vücut klerensi ve geniş hacimli dağılımı plazmada yaklaşık 40 saat'lik eliminasyon yarı-ömür ile sonuçlanır. Hastaların %10'u 100 saatten daha fazla bir ortalama eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlılarda: Yaş, palonosetron'un farmakokinetiğini etkilemez. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

Cinsiyet: Cinsiyet palonosetron'un farmakokinetiğini etkilemez. Cinsiyet baz alınarak doz ayarlamasına gerek yoktur.
Pediyatrik Hastalar: 18 yaş altındaki hastalarda farmakokinetik veri mevcut değildir.
Böbrek yetmezliği: Hafiften ortaya böbrek yetmezliği palonosetron farmakokinetik parametrelerini önemli ölçüde etkilemez. Ciddi böbrek yetmezliği renal klerensi düşürür, ancak bu hastalarda total vücut klerensi sağlıklı deneklerle benzerdir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur. Hemodiyaliz hastalarında farmakokinetik veri mevcut değildir.
Karaciğer yetmezliği: Hepatik yetmezlik, sağlıklı denekler ile karşılaştırıldığında palonosetron total vücut klerensini önemli ölçüde etkilemez. Ciddi karaciğer yetmezliği olan kişilerde, palonosetronun yarılanma ömrü ve ortalama sistemik maruziyeti artar ancak bu doz ayarlamasını gerektirmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri
İn-vitro çalışmalarda, sadece çok yüksek konsantrasyonlardaki palonosetronun ventrikülün - de ve re-polarizasyon ve aksiyon potansiyel süresine katkısı olan iyon kanallarını bloke edebileceğini göstermiştir.

Hayvan çalışmaları, gebeliğe, embriyonal/fötal gelişmeye, doğum ya da postnatal gelişmeye dair direkt ya da indirekt zararlı etkilerin olmadığını göstermiştir. Plasenta geçişi konusunda, hayvan çalışmalarında sadece sınırlı veriler mevcuttur (bkz. Bölüm 4.6).

Palonosetron mutajenik değildir. Yüksek dozda palonosetron iki yıl süresince günlük olarak uygulanmıştır ve sıçanlarda karaciğer tümörleri oranında artış görülmüş, endokrin neoplazmlar ve deri tümörlerine sebep olmuş fakat farelerde böyle bir etki görülmemiştir.

Mekanizmanın temeli tam olarak anlaşılamamıştır, ancak uygulanan yüksek dozlar sebebiyle ve VOTRON'un insanlarda tek bir uygulama için kullanılması, bu bulguların klinik kullanım ile ilgili olmadığını düşündürmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Mannitol
Trisodyum sitrat
Sitrik asit monohidrat
Enjeksiyonluk su
Sodyum hidroksit çözeltisi
Hidroklorik asit çözeltisi

6.2 Geçimsizlikler
VOTRON enjeksiyon sırasında diğer tıbbi ilaçlar ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü
Raf ömrü 12 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
Bu tıbbi ürün, 25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında, ışıktan ve nemden korunarak saklanmalıdır.

Ürün kesinlikle dondurulmamalıdır. Ürün donmuş ise çözüp kullanılmamalıdır.

Bu ürün ve/veya ambalajı herhangi bir bozukluk içeriyorsa kullanılmamalıdır.

Flakon açıldıktan sonra kullanılmayan kısmı saklanmamalıdır (bkz. Bölüm6.6).

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Gri renkte bromobütil kauçuk tıpa ve 20 mm sarı renkli flip-off kapağı olan Tip I cam renksiz flakon
Ambalajında 5 ml çözelti içeren 1 adet flakon şeklinde mevcuttur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Sadece tek bir kullanım içindir, kullanılmamış her bir çözelti atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ
BİEM İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Anıttepe Mah. Turgut Reis Cad.No:21
06570 Tandoğan-ANKARA/TÜRKİYE
Tel: (0312) 230 29 29
Faks: (0312) 230 68 00

8. RUHSAT NUMARASI
242/83

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 04.06.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ