

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ONDAREN 8 mg/4 ml enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir ampul (4 ml);

Ondansetron .....8 mg (9,978 mg ondansetron hidroklorür dihidrat olarak)

#### Yardımcı madde(ler):

Trisodyum sitrat dihidrat.....1 mg

Sodyum klorür.....36 mg

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

Berrak, renksiz çözelti

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ONDAREN, sitotoksik kemoterapi ve radyoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmaların tedavisinde, ayrıca post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesi ve tedavisinde 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. Kemoterapi ile indüklenmiş bulantı ve kusması olan yetişkinlerde düşük İ.V. doz rejimi (4 saat aralıklarla üç kere 0,15 mg/kg) kullanılabilir. Fakat QT uzama riskinden dolayı tek doz İ.V. ondansetron dozu 16 mg'ı aşmamalıdır.

*Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi:* Emetojenik kemoterapi ve radyoterapi alan hastalara ondansetron oral veya intravenöz enjeksiyon şeklinde verilebilir. Düşük İ.V. 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 İ.V. ondansetron dozu 16 mg'ı aşmamalıdır. İlk 24 saatten sonraki gecikmiş veya uzamış emezisten korunmak için, ilk gün uygulanan tedaviyi takiben, oral ondansetron tedavisi önerilir.

*Yüksek derecede emetojenik kemoterapi:* Yüksek dozda sisplatin gibi aşırı emetojenik kemoterapi uygulanan hastalara ONDAREN kemoterapiden hemen önce düşük İ.V. doz rejimi (4 saat aralıklarla üç kere 0,15 mg/kg) kullanılabilir. Fakat QT uzama riskinden dolayı tek doz İ.V. 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, ONDAREN'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 ondansetron tedavisi önerilir.

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

#### **Uygulama şekli:**

İntramüsküler 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 ondansetron klirensi önemli derecede azalır ve serum yarılanma ömrü önemli derecede uzar. Böyle hastalarda günlük toplam doz 8 mg'ı aşmamalıdır.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

KNBK (sitotoksik kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusma – 6 aydan 17 yaşa kadar) 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/m<sup>2</sup> İ.V. tek doz olarak kemoterapiden hemen önce uygulanmalıdır. İ.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)**

<b>VYA</b>	<b>1. gün</b>	<b>2 – 6. günler</b>
< 0,6 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> İ.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> İ.V. + 12 saat sonra 4 mg	Her 12 saatte bir 4 mg şurup

	şurup veya tablet	ya da tablet
> 1,2 m <sup>2</sup>	5 mg/m <sup>2</sup> İ.V. veya 8 mg İ.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 İ.V. tek doz olarak kemoterapiden hemen önce uygulanmalıdır. İ.V. doz 8 mg'ı aşmamalıdır. Birinci gün, dozu 4 saatlik ara ile 2 İ.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 İ.V.	Her 12 saatte bir 2 mg şurup
> 10 kg	Her dört saatte bir, 3 doza kadar 0,15 mg/kg İ.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 ONDAREN'in kullanımı ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalarda post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde genel anestezi altındaki cerrahi uygulamalarda, ondansetron yavaş İ.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:*

#### *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 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:* 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**

İlacın bileşimindeki maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık durumunda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 6.1).

Ondansetronun apomorfine hidroklorür ile eş zamanlı kullanımı şiddetli hipotansiyon ve bilinç kaybı bildirimleri nedeniyle kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

### **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. Bölüm 5.1) Ayrıca, ondansetron kullanan hastalarda pazarlama sonrası Torsades de Pointes vakaları bildirilmiştir. Konjenital uzun QT sendromu bulunan hastalarda ondansetron kullanımından kaçınılmalıdır. Ondansetron, 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 uygulaması öncesinde düzeltilmelidir.

Ondansetron ve diğ er serotonerjik ilaçların (selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) dahil) eş zamanlı kullanımını takiben serotonin sendromu (mental durumda değ iş iklik, otonomik instabilite ve nöromusküler anormallikler dahil) tarif edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.5). Ondansetron ve diğ er serotonerjik ilaçlarla eş zamanlı tedavi klinik olarak gerekli olduğ unda, hastaları yakın izlem altına almak tavsiye edilmektedir.

Ondansetronun kalın bağı rsaktan geçi ş süresini uzattığı bilindiğ inden, 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.

#### Pediyatrik popülasyon:

Hepatotoksik kemoterapi gören pediyatrik hastalarda ondansetron kullanılırken hepatik iş levler yakından izlenmelidir.

#### Kemoterapi sonucu oluş an bulantı ve kusma (KNBK):

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 etkililiğ i klinik çalış malarda araştırılmamıştır. Çalış malar arası karşılaştırma iki rejim için benzer etkililiğ i göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.1).

Bu tıbbi ürün her dozunda (4 ml), 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

#### **4.5. Diğ er tıbbi ürünler ile etkileş imler ve diğ er etkileş im şek illeri**

Yaygın olarak birlikte uygulandı ğ ı ilaçların metabolizmasını artırdığı na veya önlediğ ine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Spesifik çalış malar ondansetronun alkol, temazepam, furosemid, tramadol, alfentanil, morfin, lidokain, tiyopental ve propofol ile birlikte uygulandı ğ ında farmakokinetik olarak etkileş mediğ ini 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 (ör. CYP2D6 genetik bozukluğu) normal olarak diğer enzimler tarafından telafi edilmektedir ve ondansetron atılımında veya doz gereksiniminde çok az değişikliğe neden olmakta ya da herhangi bir değişikliğe neden olmamaktadır.

Ondansetronun, QT aralığını uzatan ve/veya elektrolit anomalilerine sebep olan ilaçlarla eş zamanlı olarak uygulanması sırasında dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Ondansetron ile QT uzamasına yol açan ilaçların birlikte kullanılması QT uzamasına katkıda bulunur. ONDAREN ile birlikte kardiyotoksik ilaçların (ör. doksorubisin ve daunorubisin gibi antrasiklinler ya da trastuzumab), antibiyotiklerin (ör. eritromisin), antifungallerin (ör. ketakonazol), antiaritmiklerin (ör. amiodaron) ve beta blokörlerin (ör. atenolol veya timolol) kullanılması aritmi riskini artırabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### *Serotonerjik ilaçlar (ör. SSRI'lar ve SNRI'lar)*

Eş zamanlı 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 nöromusküler anomaliler) tarif edilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### *Apomorfın*

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

#### *Fenitoin, karbamazepin ve rifampisin*

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

#### *Tramadol*

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

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Veri yoktur.

**Pediyatrik popülasyon:**

Veri yoktur.

**4.6. Gebelik ve laktasyon****Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: 1. trimester: D / 2. ve 3. trimester: 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 ilk trimesterde kullanımı, oral yarık riskinde (tedavi edilen her 10.000 kadın için 3 ek vaka; göreceli risk 1,24 (% 95 GA 1,03-1,48) artışla ilişkilidir.

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 trimesterinde kullanılmamalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde 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 trimesterinde 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 katıdır. Doğum öncesi ve sonrası gelişimsel toksisite çalışmasında gebe sıçanlara gebeliğin 17. gününden yavrulamanın 21. gününe kadar 15 mg/kg/gün'e kadar oral ondansetron verilmiştir. Maternal vücut ağırlığında hafif bir düşüş dışında gebe sıçanlar ve çiftleşmiş F1 jenerasyonunun üreme performansı dahil yavruların doğum öncesinde ve sonrasındaki gelişimi üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamıştır. Sıçanlarda 15 mg/kg/gün dozunda maternal doz BSA'ya göre önerilen maksimum 24 mg/gün insan oral dozunun yaklaşık 6 katıdır.

## **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 ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); 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 adölesanlardaki advers olay profilleri yetişkinlerde görülenlerle karşılaştırılabilir.

## **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Bazen ağır olabilen ani aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi 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 İ.V. uygulama sırasında görülen sersemlik (birçok durumda infüzyon süresi uzatılarak önlenen veya düzelen)

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Ağırıklı olarak İ.V. uygulaması sırasında görülen geçici görme bozuklukları (ör. bulanık görme)

Çok seyrek: Ağırıklı olarak intravenöz ondansetron 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, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Hıçkırık

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Konstipasyon

### **Hepato-bilier hastalıklar**

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

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok seyrek: Toksik epidermal nekroliz dahil toksik deri döküntüsü

### **Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın: Lokal İ.V. enjeksiyon yeri reaksiyonları

<sup>1</sup> Kalıcı klinik sekel yönünde istikrarlı kanıt olmaksızın gözlenmiştir.

<sup>2</sup> Bildirilen körlük vakalarının büyük kısmı ilk 20 dakika içerisinde kaybolmuştur. Çoğu hasta öncesinde sisplatin dahil kemoterapi ajanları almıştır. Bazı geçici körlük vakalarının kökünde kortikal olduğu bildirilmiştir.

<sup>3</sup> 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*

Ondansetronun aşırı dozajı hakkında sınırlı bilgi vardır. Vakaların büyük çoğunluğundaki belirtiler, önerilen dozları alan hastalarda bildirilen belirtilere benzerdir (Bkz. Bölüm 4.8). Görüş bozulması, şiddetli kabızlık, hipotansiyon ve geçici ikinci derece AV blok vazovagal vaka içeren belirtiler rapor edilmiştir.

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

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

##### *Tedavi*

Ondansetron için spesifik bir antidot bulunmamaktadır, bu nedenle tüm 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 ile doz aşımında, ondansetronun anti-emetik etkisi nedeniyle hastaların yanıt vermeleri olası olmadığından altıncökü kullanımı önerilmez.

### *Pediyatrik popülasyon*

Bebeklerde ve 12 ay ila 2 yaş arası çocuklarda kaza sonucu oral ondansetron doz aşımından (4 mg/kg tahmini alımın üzerinde) sonra serotonin sendromu ile uyumlu pediyatrik vakalar bildirilmiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiemetikler ve bulantıyı önleyici ilaçlar, serotonin (5HT<sub>3</sub>) 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 ince bağırsakta serotonin (5-HT) salıverilmesine 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 salıverilmesine neden olabilir ve bu da merkezi mekanizmayla bulantıyı artırabilir. Bundan dolayı, ondansetronun sitotoksik kemoterapi ve radyoterapi nedeniyle meydana gelen bulantı ve kusmayı kontrol altına almadaki etkisi muhtemelen periferik ve merkezi sinir sisteminin her ikisinde de bulunan nöronlardaki 5-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 emezdeki rolü henüz kesinleştirilmemiştir.

### **QT uzaması**

Ondansetronun QT<sub>c</sub> 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 şeklindedir. Test edilen en yüksek dozda (32 mg), başlangıca göre düzeltilmenin ardından plaseboya kıyasla QT<sub>c</sub>F’de maksimum ortalama fark (%90 GA üst sınırı) 19,6 (21,5) msn’dir. Test edilen en düşük dozda (8 mg), başlangıca göre düzeltilmenin ardından plaseboya kıyasla QT<sub>c</sub>F’de maksimum ortalama fark (%90 GA üst sınırı) 5,8 (7,8) msn’dir. Bu çalışmada, 480 msn’den büyük bir QT<sub>c</sub>F ölçümü ve 60 msn’den büyük bir QT<sub>c</sub>F uzaması oluşmamıştır.

## **Klinik çalışmalar**

### Pediyatrik popülasyon

#### **KNBK**

Ondansetronun kanser kemoterapisi ile indüklenen kusma ve bulantının kontrolündeki etkililiği, 1 ila 18 yaşındaki 415 hastada yürütülen çift kör, randomize çalışmada değerlendirilmiştir (S3AB3006). Kemoterapi gününde, hastalar ya 5 mg/m<sup>2</sup> İ.V. ondansetron ve 8 ila 12 saat sonra oral yolla 4 mg ondansetron ya da 0,45 mg/kg İ.V. 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> İ.V. ve 4 mg oral ondansetron) ve %41’dir (0,45 mg/kg İ.V. 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 İ.V. 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 ondansetron 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 İ.V. 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 8 mg'lık iki doz ondansetronu takiben 0,15 mg/kg'lık bir İ.V. 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 tek doz ondansetron 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 bir 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 epizotları, kurtarma veya tedavinin kesilmesini içermez.*

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Ondansetronun intramusküler veya intravenöz uygulamasını takiben sistemik maruz kalma düzeyleri eşdeğerdir.

Oral uygulama sonrasında ondansetron, 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 ondansetronun 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 antiasit ilaçlardan etkilenmez. Sağlıklı yaşlı gönüllülerdeki çalışmalar ondansetronun gerek biyoyararlanımında (%65) gerekse yarılanma ömründe (5 saat) hafif fakat klinik açıdan anlamlı, yaşla ilişkili artışlar göstermiştir.

#### Dağılım:

Oral, intravenöz ve intramusküler dozlardan sonra ondansetronun dizpozisyonu, yaklaşık 3 saatlik terminal yarılanma ömrü ve yaklaşık 140 L'lik kararlı durum dağılım hacmi ile benzerdir. Ondansetronun intramusküler ve intravenöz uygulanmasından sonra eşdeğer sistemik maruziyet elde edilir.

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

#### Biyotransformasyon:

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



### Eliminasyon:

Ondansetron yüksek oranda (%70-76) proteine bağlanmaz. Ondansetron sistemik dolaşımından çoklu enzimatik yolak aracılığıyla ağırlıklı olarak hepatik metabolizma yoluyla temizlenir. Emilen dozun %5'inden azı değişmeden idrarla atılır. CYP2D6 enziminin yokluğu (debrisokuin polimorfizmi), ondansetronun farmakokinetiğini etkilemez. Ondansetronun farmakokinetik özellikleri tekrarlı dozlarla değişmez.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### Cinsiyet:

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

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

1-4 aylık pediatrik hastalarda (n=19) yapılan cerrahi, ağırlığa bağlı klirens 5-24 aylık (n=22) hastalardan, 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 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 ondansetronun klirensinin ve dağılım hacminin mutlak değerleri yetişkin hastalarla karşılaştırıldığında azalmıştır. Kilo ve 12 yaş ile iki parametre de lineer olarak artmış, değerler genç yetişkinlerinkine yaklaşmıştır. Klirens ve dağılım hacmi değerleri vücut ağırlığıyla normale döndürüldüğünde, bu parametreler için değerler farklı yaş grubu popülasyonları arasında benzer olmuştur. Yaşa bağlı değişiklikleri kiloya bağlı doz uygulaması kompanse eder ve pediatrik hastalarda sistemik maruziyeti normalize etmede etkilidir.

Popülasyon farmakokinetik analizleri ondansetronun İ.V. uygulamasını takiben 1 ay – 44 yaş arası 428 kişide (kanseri hastaları, cerrahi hastaları ve sağlıklı gönüllüler) uygulanmıştır. Bu analize dayanarak, oral ya da İ.V. dozu takiben 1 – 4 aylık bebekler hariç, çocuklarda ve adolesanlardaki ondansetronun sistemik maruziyeti (EAA) yetişkinlerinkiyle kıyaslanabilir. Dağılım hacmi yaşa bağlıdır ve yetişkinlerde bebeklere ve çocuklara oranla

daha düşüktür. Klirens kiloya bağlıdır fakat 1 – 4 aylık bebekler haricinde yaşa bağlı değildir. 1 – 4 aylık bebeklerde yaşa bağlı 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 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 ondansetronun yarılanma ömründe bir artış göstermiştir. Bununla birlikte, gönüllüler farklı yaş gruplarından seçilmiştir: Genç (<65 yaşındaki) ve yaşlı gönüllüler (≥65 yaş) arasında farmakokinetik parametrelerde dikkate değer bir çakışma ile sonuçlanmış olup, KNBK klinik çalışmalarına kaydedilen genç ve yaşlı kanser hastaları arasında güvenilirlik veya etkililikte yaşlılar için farklı bir doz uygulama önerisini destekleyecek genel farklar gözlenmemiştir.

Daha güncel ondansetron plazma konsantrasyonları ve maruziyet-yanıt modellemesine dayalı olarak, genç yetişkinlere kıyasla ≥75 yaşındaki hastalarda QT<sub>c</sub>F 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).

#### Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda (kreatinin klirensi 15-60 ml/dk) ondansetronun İ.V. uygulamasını takiben hem dağılım hacmi, hem sistemik klirens azalmasına bağlı olarak eliminasyon yarılanma ömründe hafif, fakat klinik olarak önemsiz bir artış (5,4 saat) meydana gelir. Düzenli hemodiyaliz gerektiren ciddi böbrek yetmezliği olan hastalardaki bir çalışmada (diyaliz aralarında çalışılmıştır) İ.V. uygulamayı takiben ondansetronun farmakokinetiği esas olarak değişmemiştir.

#### Karaciğer yetmezliği:

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

### **5.3. Klinik öncesi 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. Bölüm 5.1).

#### Üreme toksisitesi:

Bkz. Bölüm 4.6.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Sitrik asit monohidrat

Trisodyum sitrat dihidrat

Sodyum klorür

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

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

Ondansetron enjeksiyonu sadece tavsiye edilen çözeltilerle karıştırılarak yapılmalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

Dilüsyonlar 2-8°C'de 24 saat stabildir.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklanmalıdır.

ONDAREN, oda ışığında ya da gün ışığında 24 saat süreyle stabildir. Bu nedenle infüzyon esnasında ışıktan korumaya gerek duyulmamaktadır.

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

4 ml çözelti içeren, 5 ml kapasiteli, 1 adet tip I renksiz cam ampulde kullanıma sunulmaktadır.

## 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 enjekte ya da dilüe edilmelidir, beklemiş çözeltiler dökülmelidir.

Ondansetron enjeksiyon ampulleri otoklav işlemine tabi tutulmamalıdır.

*Intravenöz 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 intravenöz infüzyonu BP % 0,9 a/h,

Glukoz intravenöz infüzyonu BP % 5 a/h,

Mannitol intravenöz infüzyonu BP % 10 a/h,

Ringers intravenöz infüzyonu,

Potasyum klorür % 0,3 a/h ve sodyum klorür % 0,9 a/h intravenöz infüzyonu BP,

Potasyum klorür % 0,3 a/h ve glukoz % 5 a/h intravenöz infüzyonu 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 ONDAREN 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 (ör. sırasıyla; 8 mg/500 ml ve 8 mg/50 ml) konsantrasyonları ile beraber verilebilir. *Sisplatin:* 1-8 saat sürede 0,48 mg/ml (ör. 240 mg/500 ml) konsantrasyonlarda verilir. *5-fluorourasil:* 0,8 mg/ml konsantrasyonda (ör. 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 eksipiyanlara 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 (ör. 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 (ör. 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 (ör. 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.

**Uyarı: Bazen, dik pozisyonda depo edilmiş olan ONDAREN ampullerin alt bölümlerinde ondansetron çökeltisi görülebilir. İlacın etkililik ve güvenliliğini hiçbir şekilde etkilemeyen bu durumda yapılması gereken ampulün kuvvetlice çalkalanmasıdır.**

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

**8. RUHSAT NUMARASI**

230/70

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

İlk ruhsat tarihi: 28/03/2011

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**