KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LAUFRAN 8 mg/4 mL IV/IM enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her ampul (4 mL);
8 mg ondansetrona eşdeğer 10 mg ondansetron hidroklorür dihidrata içerir.

Yardımcı maddeler:
Sodyum sitrat dihidrat……1 mg
Sodyum klorür……..34 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.
Renksiz cam ampullerde, renksiz ve berrak steril çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Yetişkinlerde:
Kemoterapi ve radyoterapi sonucu oluşan bulantı ve kusma: Kanser tedavisinin emetojenik potansiyeli, uygulanan kemoterapi kombinasyonlarının dozlarına ve kullanılan radyoterapi rejimlerine göre değişir. Ondansetronun 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 LAUFRAN 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 ondansetron tedavisi önerilir.

Yüksek derecede emetojenik kemoterapi: Yüksek dozda sisplatin gibi aşırı emetojenik kemoterapi uygulanan hastalara LAUFRAN 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, LAUFRAN'ın 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 LAUFRAN 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 intravöz 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 yoldan 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 LAUFRAN 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. Pediatrik 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 5 mg/m^2 IV tek doz olarak kemoterapiden hemen önce uygulanmalıdır. IV 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 yaşına kadar)

VYA	1. Gün	2-6.Gün
<0,6 m^2	5 mg/m^2 IV + 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 IV + 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 IV veya 8 mg IV+ 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 IV tek doz kemoterapiden hemen önce uygulanmalıdır. IV doz 8 mg'ı aşmamalıdır. Birinci gün, dozu 4 saatlik ara ile 2 IV doz verilebilir. Oral doz 12 saat sonra başlatılabilir ve 5 güne kadar sürdürülebilir (Tablo 2).
Yetişkin dozları aşmamalıdır.

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 IV	Her 12 saatte bir 2 mg şurup
> 10 kg	Her dört saatte bir, 3 doza kadar 0,15 mg/kg IV	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 LAUFRAN'ın kullanımı ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik hastalarda post-operatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde genel anestezi altındaki cerrahi uygulamalarda, ondansetron yavaş IV 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 LAUFRAN'ın 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 apomorfin hidroklorür ile eşzamanlı kullanımı şiddetli hipotansiyon ve bilinç kaybı bildirimleri nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Diğer selektif 5-HT_3 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 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.

Ondansetron ve diğer serotonerjik ilaçların (selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) dahil) eşzamanlı kullanımını takiben serotonin sendromu (mental durumda değişiklik, otonomik instabilite ve nöromusküler anormallikler dahil) tarif edilmiştir *(bkz. Etkileşimler).* Ondansetron ve diğer serotonerjik ilaçlarla eşzamanlı tedavi klinik olarak gerekli olduğunda, hastaları yakın izlem altına almak tavsiye edilmektedir.

Ondansetron kalın bağırsaktan 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.

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

Kemoterapi sonucu oluşan bulantı ve kusma (CINV): mg/kg bazında doz hesaplanır ve 4 saat aralıklarla üç doz uygulanırken toplam günlük doz, 5 mg/m^2'lik tek bir doz ve arından bir oral dozun verilmesi ile karşılaştırıldığında daha yüksek olacaktır. Bu iki farklı doz uygulama rejiminin karşılaştırmalı etkililiği klinik çalışmalarda araştırılmamıştır. Çapraz karşılaştırma iki rejim için benzer etkililiği göstermektedir (bkz. bölüm 5.1).

Her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Yaygın olarak birlikte uygulandığı ilaçların metabolizmasını artırdığına veya önlediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Spesifik çalışmalar 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 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).

LAUFRAN ile QT uzamasına yol açan ilaçların birlikte kullanılması QT uzamasına katkıda bulunur. LAUFRAN ile birlikte kardiyotoksik ilaçların (örn. doksurubisin ve daunorubisin gibi antrasiklinler ya da trastuzumab), antibiyotiklerin (örn. eritromisin), antifungallerin (örn. ketakonazol), antiaritmikler (örn. amiodaron) ve beta blokörler (örn. atenolol veya timolol) kullanılması aritmi riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Serotonerjik İlaçlar (örn; SSRI'lar ve SNRI'lar)
Eşzamanlı ondansetron ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) dahil olmak üzere diğer serotonerjik ilaçları takiben serotonin sendromu (değişmiş ruhsal durum, otonom instabilite ve nöromüsküler anomaliler) tarif edilmiştir *(bkz.* Bölüm 4.4).

Apomorfin
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 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:
Gebeliğin 1.trimesterında: D Gebeliğin 2.ve 3.trimesterında: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Gebelik testi:
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara ondansetron tedavisine başlamadan önce gebelik durumu doğrulanmalıdır.

Kontrasepsiyon:
Üreme potansiyeli olan kadınlar ondansetronun gelişmekte olan fetüse zarar verebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Cinsel olarak aktif üreme potansiyeli olan kadınların, tedavi sırasında ve ondansetron ile tedaviyi bıraktıktan sonraki iki gün boyunca etkili doğum kontrolü (%1'den daha az gebelik oranıyla sonuçlanan yöntemler) kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi
Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen insan deneyimine göre, ondansetronun gebeliğin birinci trimesterında kullanıldığında orofasiyal malformasyonlara neden olduğundan şüphelenilmektedir.

1,8 milyon gebeliğin dahil olduğu bir kohort çalışmada, ondansetronun birinci trimesterda kullanımı oral yarık riskinde (tedavi edilen her 10.000 kadın için 3 ilave vaka; düzeltilmiş göreceli risk 1,24 (%95 GA 1,03-1,48) artışla ilişkiliydi.

Kardiyak malformasyonlara ait mevcut epidemiyolojik çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermiştir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi ile ilgili olarak doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemektedir.

Ondansetron gebeliğin birinci trimesterında kullanılmamalıdır. Gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterında ondansetron kullanımı önerilmemektedir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan üreme çalışmaları, fetüse zarar verdiğine dair kanıt göstermemiştir (bkz. Bölüm 4.6).

İnsan verileri
ABD'de yapılan üç epidemiyolojik çalışmada gebeliğin birinci trimesterında ondansetrona maruz kalan annelerin bebeklerinde orofasiyal yarıklar ve kardiyak malformasyonlar dahil spesifik konjenital anomali riskleri değerlendirilmiştir.

Ondansetrona maruz kalan 88.467 gebe kadında yapılan bir kohort çalışmasında kardiyak malformasyonlarda belirgin bir artış bulunmaksızın oral yarıklar riskinde (tedavi edilen her 10.000 kadın için 3 ek vaka, düzeltilmiş göreceli risk (RR) 1,24 (%95 GA 1,03 – 1,48) artış göstermiştir. İntravenöz yoldan ondansetrona maruz kalan 23.877 gebe kadında ayrı olarak yayımlanan bir alt grup analizinde, oral yarıklar veya kardiyak malformasyonların riskinde bir artış bulunmamıştır.

İki veri setindeki 23.200 vakayı içeren popülasyon-temelli doğum defektleri kayıtlarının kullanıldığı bir vaka kontrol çalışmasında bir veri setinde damak yarığı riski artarken, diğer veri setinde risk artışı gösterilmemiştir. Bu çalışmada kardiyak malformasyon riski artmamıştır.

Ondansetrona maruz kalan 3.733 gebe kadında yapılan ikinci kohort çalışmasında ayarlanmış RR 1,7 (%95 GA 1- 2,9) ile ventriküler septal defekt riskinde artış bulunurken kardiyak malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunmamıştır.

Hayvan verileri
Sıçanlarda ve tavşanlarda gerçekleştirilen embriyo-fetal gelişim çalışmalarında, gebe hayvanlara organogenez döneminde sırasıyla 15 mg/kg/gün ve 30 mg/kg/gün'e kadar oral ondansetron dozları uygulanmıştır. Tavşanlarda maternal vücut ağırlığı artışında hafif bir azalma dışında, ondansetronun maternal hayvanların veya yavruların gelişimi üzerinde önemli bir etkisi olmamıştır. Sıçanlarda 15 mg/kg/gün ve tavşanlarda 30 mg/kg/gün dozlarındaki maternal doz vücut yüzey alanına bağlı olarak sırasıyla önerilen maksimum 24 mg/gün insan oral dozunun yaklaşık 6 ve 24 katı idi. Doğum öncesi ve sonrası gelişimsel toksisite çalışmasında gebe sıçanlara gebeliğin 17. gününden yavrulamanın 21. gününe kadar 15 mg/kg/gün'e kadar oral ondansetron verildi. Maternal vücut ağırlığında hafif bir düşüş dışında gebe sıçanlar ve çiftleşmiş F1 jenerasyonunun üreme performansı dahil yavruların doğum öncesinde ve 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 katı idi.

Laktasyon dönemi
Ondansetronun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Ondansetronun emzirilen çocuk üzerindeki etkileri veya ondansetronun süt üretimi üzerindeki etkileri hakkında veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, ondansetronun emziren hayvanların (sıçanların) sütüne geçtiği gösterilmiştir. Bu nedenle, ondansetron kullanan anneler bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Ondansetronun insan fertilitesi üzerindeki etkileri hakkında bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı ü zerindeki 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 ≥1/10, Yaygın ≥1/100 ve <1/10, Yaygın olmayan ≥ 1/1.000 ve <1/100, Seyrek ≥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 karşılaştırılabilirdir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek : Bazen ağır olabilen ani aşırı duyarlılık reaksiyonları (anaflaksi dahil)

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın : Baş ağrısı
Yaygın olmayan : Nöbetler ve hareket bozuklukları (kalıcı klinik sekel kanıtı olmayan, distonik reaksiyonlar, okülojirik krizler ve diskinezi gibi ekstrapiramidal reaksiyonlar dahil)[1]
Seyrek : Hızlı IV uygulama sırasında görülen sersemlik (birçok durumda infüzyon süresi uzatılarak önlenen veya düzelen)

Göz hastalıkları
Seyrek : Ağırlıklı olarak IV uygulaması sırasında görülen geçici görme bozuklukları (*Örn*; bulanık görme)
Çok seyrek : Ağırlıklı olarak intravenöz ondansetron uygulaması sırasında geçici körlük[2]

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan : Aritmiler, göğüs ağrısı (ST segment depresyonu ile birlikte olan veya olmayan), bradikardi
Seyrek : QT uzaması (Torsades de Pointes dahil)

Vasküler hastalıklar
Yaygın : Hararet veya sıcak basması hissi
Yaygın olmayan : Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan : Hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın : Konstipasyon

Hepatobiliyer hastalıklar
Yaygın olmayan : Karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik artışlar[3]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Çok seyrek : Toksik epidermal nekroliz dahil toksik deri döküntüsü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın : Lokal IV enjeksiyon yeri reaksiyonları

1. Kalıcı klinik sekel yönünde istikrarlı kanıt olmaksızın gözlenmiştir.
2. Bildirilen körlük vakalarının büyük kısmı ilk 20 dakika içerisinde kaybolmuştur. Çoğu hasta öncesinde sisplatin dahil kemoterapi ajanları almıştır. Bazı geçici körlük olgularının 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 (TFAM)'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 altınkökü kullanımı önerilmez.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZ ELLİKLER

5.1. Farmakodinamik zellikler

Farmakoterapötik grup: Antiemetikler ve bulantıya karşı kullanılan ilaçlar. Selektif 5-HT_3 reseptör antagonisti.
ATC kodu: A04AA01

Ondansetron hidroklorür dihidrat; güçlü, yüksek derecede selektif 5-HT_3 reseptör antagonistidir. Kusma ve bulantıyı kontrol altına almaktaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Kemoterapötik ajanlar ve radyoterapi incebağırsakta serotonin (5-HT) salıverilmesine neden olarak 5-HT_3 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_3 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 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 sınır) 19,6 (21,5) msn idi. Test edilen en düşük dozda (8 mg), başlangıca göre düzeltmenin ardından plaseboya kıyasla QTcF'de maksimum ortalama fark (%90 CI üst sınırı) 5,8 (7,8) msn idi. Bu çalışmada, 480 msn'den büyük bir QTcF ölçümü ve 60 msn'den büyük bir QTcF uzaması oluşmamıştır.

Klinik Çalışmalar
Pediyatrik popülasyon
KNBK
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^2 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^2 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^2 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'ında 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 ondansetron 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 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 pediyatrik 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 zellikler

Genel zellikler

Emilim:

Ondansetronun intramüsküler 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 yanlanma 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 yolaklar aracılığıyla başlıca hepatik metabolizma ile uzaklaştırılır. CYP2D6 enzimi eksikliğinin (debrisokin polimorfizmi) ondansetron hidroklorür dihidratın farmakokinetiğine etkisi yoktur.

Eliminasyon:
Ondansetronun yüksek oranda (%70-76) proteine bağlanmaz. Ondansetron sistemik dolaşımdan 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. Ondansetron hidroklorür dihidratın farmakokinetik özellikleri tekrarlı dozlarla değişmez.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Geçerli değildir.

Hastalardaki karakteristik zellikler
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 pediyatrik hastalarda (n=19) yapılan cerrahi, ağırlığa bağlı klirens 5-24 aylık (n=22) hastalardakinden, yaklaşık %30 daha azdır fakat 3-12 yaşlarındaki hastalarla karşılaştırılabilirdir. 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 pediyatrik hastalarda sistemik maruziyeti normalize etmede etkilidir.

Popülasyon farmakokinetik analizleri ondansetronun IV uygulamasını takiben 1 ay-44 yaş arası 428 kişide (kanser hastaları, cerrahi hastaları ve sağlıklı gönüllüler) uygulanmıştır. Bu analize dayanarak, oral ya da IV dozu takiben 1-4 aylık bebekler hariç, çocuklarda ve yetişkinlerdeki ondansetronun sistemik maruziyeti (EAA) yetişkinlerinkiyle kıyaslanabilirdir. 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 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. Bölüm 4.2 - Kemoterapi ve Radyoterapi ile îndüklenen Bulantı ve Kusma Bölümü - Yaşlılar).*

Böbrek Yetmezliği:
Böbrek bozukluğu (kreatinin klirensi 15-60 mL/dakika) olan hastalarda, ondansetronun IV uygulanmasından sonra hem sistemik klirens hem de dağılım hacmi azalmakta, bu da eliminasyon yarılanma ömründe hafif fakat klinik açıdan anlamlı olmayan bir artış ile sonuçlanmaktadır (5,4 saat). Düzenli hemodiyaliz gerektiren şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar ile gerçekleştirilen bir çalışma (diyalizler arası çalışma) ondansetronun farmakokinetiğinin intravenöz uygulama sonrasında temelde değişmediği göstermektedir.

Karaciğer Yetmezliği:
Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda oral, intravenöz veya intramusküler uygulama sonrasında ondansetronun sistemik klirensi, uzayan eliminasyon yanlanma ömürleri (15-32 saat) ve pre-sistemik metabolizma nedeniyle %100'e yaklaşan oral biyoyararlanım ile belirgin şekilde azalır.

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, insan gönüllülerde yürütülen kapsamlı QT çalışmasında doza bağımlı QT uzaması gözlenmiştir *(bkz., Bölüm 5.1 - QT uzaması).*

Üreme toksisitesi:
Bkz. Bölüm 4.6

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat dihidrat
Sodyum klorür
Hidroklorik asit %37 (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
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
25ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan koruyunuz. LAUFRAN, oda ışığında ya da gün ışığında 24 saat süreyle stabildir. Bu nedenle infüzyon esnasında ışıktan korumaya gerek duyulmamaktadır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
8 mg/4 mL'lik 1 ampul ve 5 ampul içeren karton kutularda.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"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.

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 temperatüründe (25°C'nin altında), fluoresan 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,
Ondansetron çözeltilerinin % 0,9 a/h sodyum klorürde veya % 5 a/h glukoz çözeltilerinde stabil olduğu gösterilmiştir.

Not: İnfüzyon sıvıları ile LAUFRAN 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 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 (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:

- Ampulü, resim 1'de gösterildiği gibi alt kısmından tutunuz.
- Resim 2'de gösterildiği gibi diğer elinizin başparmağı ile ampuldeki halka çizgisinin üst kısmından tutarak bastırınız.

Şekil 1



Şekil 2



7. RUHSAT SAHİBİ

SİMA Ecza Deposu Dış Tic. ve San. Ltd. Şti.
Oruçreis Mah. Giyimkent 6.Sok. No:40/A-50/A
Esenler/İSTANBUL
Tel: (0212) 438 12 62
Fax: (0212) 438 12 62

8. RUHSAT NUMARASI

2024/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.02.2024
Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ