

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕМЕТОН

(EMETON)

Склад:

діюча речовина: ондансетрон;

1 мл розчину містить 2 мг ондансетрону (у формі дигідрату гідрохлориду);

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, натрію цитрат, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або злегка забарвлена рідина.

Фармакотерапевтична група. Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту. Антагоністи рецепторів серотоніну (5HT₃). Код АТХ А04А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ондансетрон – сильнодіючий високоселективний антагоніст рецепторів серотоніну (5HT₃). Механізм дії ондансетрону при нудоті та блюванні до кінця не з'ясований. При проведенні променевої терапії та застосуванні цитостатичних препаратів у тонкому кишечнику відбувається вивільнення серотоніну (5HT) і збудження закінчень аферентних волокон блукаючого нерва шляхом активації 5HT₃-рецепторів, що запускає периферичний механізм реалізації блювального рефлексу. Ондансетрон блокує ініціацію цього рефлексу. Активація аферентних закінчень блукаючого нерва зі свого боку може спричинити викид 5HT у задньому полі дна четвертого шлуночка (*area postrema*), і це може запускати центральний механізм блювального рефлексу. Таким чином, пригнічення ондансетроном хіміо- та радіоіндукованих нудоти і блювання, імовірно, здійснюється завдяки антагоністичному впливу на 5HT₃-рецептори нейронів, розташованих як на периферії, так і в центральній нервовій системі.

Механізм дії препарату при післяопераційних нудоті і блюванні не з'ясований, імовірно, він

аналогічний такому при цитотоксичній нудоті та блюванні. Ондансетрон не впливає на концентрацію пролактину у плазмі крові.

Роль ондансетрону при блюванні, спричиненому опіатами, до кінця не з'ясована.

Клінічна безпека та ефективність

Не встановлена роль ондансетрону у виникненні блювання, викликаного опіатами.

Подовження інтервалу QT

Вплив ондансетрону на інтервал QTc вивчався у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-та позитивно (моксифлоксацин) контрольованому перехресному дослідженні за участю дорослих чоловіків і жінок. Дози ондансетрону включали 8 мг і 32 мг, які вводили внутрішньовенно протягом 15 хвилин. Жодних значних змін на електрокардіограмі інтервалів PR або QRS не спостерігалось.

Діти

Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією та променевою терапією

Ефективність ондансетрону для контролю блювання та нудоти, викликаних хіміотерапією, оцінювали в подвійному сліпому рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів віком від 1 до 18 років (S3AB3006). У дні проведення хіміотерапії пацієнти отримували 5 мг/м² ондансетрону внутрішньовенно та 4 мг перорально кожні 8-12 годин, або 0,45 мг/кг ондансетрону внутрішньовенно та плацебо перорально кожні 8-12 годин. Після завершення хіміотерапії обидві групи отримували сироп ондансетрону по 4 мг двічі на день протягом 3 днів. У найгірший день хіміотерапії прояви блювання становили 49 % (5 мг/м² ондансетрону внутрішньовенно та 4 мг перорально) та 41 % (0,45 мг/кг ондансетрону внутрішньовенно та плацебо перорально). Різниця в загальній частоті або характері побічних реакцій між двома групами була відсутня.

Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження (S3AB4003) за участю пацієнтів віком від 1 до 17 років продемонструвало повний контроль над блюванням. У найгірший день хіміотерапії повний контроль над блюванням становив:

- 73 % пацієнтів, у випадку коли ондансетрон вводили внутрішньовенно у дозі 5 мг/м² разом із 2-4 мг дексаметазону перорально;
- 71 % пацієнтів, у випадку коли ондансетрон застосовували у вигляді сиропу в дозі 8 мг разом із 2-4 мг дексаметазону перорально в дні проведення хіміотерапії.

Після хіміотерапії обидві групи отримували сироп ондансетрону по 4 мг двічі на день протягом 2 днів. Різниця в загальній частоті або характері побічних реакцій між двома групами була відсутня.

Ефективність ондансетрону у дітей віком від 6 до 48 місяців досліджували у відкритому непорівняльному дослідженні з однією групою (S3A40320). Усі діти отримували три внутрішньовенні дози ондансетрону по 0,15 мг/кг, введені за 30 хвилин до початку хіміотерапії, а потім через 4 та 8 годин після першої дози. Повний контроль над блюванням був досягнутий у 56 % пацієнтів.

Інше відкрите непорівняльне дослідження з однією групою (S3A239) вивчало ефективність

однієї внутрішньовенної дози 0,15 мг/кг ондансетрону з подальшими двома пероральними дозами 4 мг ондансетрону у дітей віком < 12 років і 8 мг для дітей віком ≥ 12 років. Повний контроль над блюванням був досягнутий у 42 % пацієнтів.

Післяопераційні нудота і блювання

Ефективність разової дози ондансетрону для профілактики післяопераційної нудоти та блювання досліджувалась у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у дітей віком від 1 до 24 місяців (≥44 тижнів після зачаття з масою тіла ≥ 3 кг). Для включених у дослідження дітей було заплановано планове хірургічне втручання під загальною анестезією, і вони мали статус ASA ≤ III. Одноразову дозу 0,1 мг/кг ондансетрону вводили протягом п'яти хвилин після проведення анестезії. Кількість дітей, у яких спостерігався принаймні один епізод блювання протягом 24-годинного періоду оцінки (ITT), була більшою серед тих, які отримували плацебо, ніж серед тих, хто отримував ондансетрон (28 % проти 11 %, $p < 0,0001$).

Було проведено чотири подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження за участю дітей віком від 2 до 12 років, яким проводили загальну анестезію. Пацієнти були рандомізовані для одноразових внутрішньовенних доз ондансетрону (0,1 мг/кг для дітей з масою тіла 40 кг або менше та 4 мг для дітей з масою тіла більше 40 кг) або плацебо. Досліджуваний препарат вводили протягом щонайменше 30 секунд безпосередньо перед або після проведення анестезії. Ондансетрон був значно ефективнішим, ніж плацебо, у запобіганні нудоти та блювання (див. таблицю 1).

Таблиця 1

Профілактика та лікування післяопераційної нудоти та блювання у дітей

Дослідження	Кінцева точка	Ондансетрон %	Плацебо %	Показник p
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	без нудоти	64	51	0,004
S3GT11	без блювання	60	47	0,004

CR - відсутність випадків блювання, порятунку або відміни.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Розподіл ондансетрону після застосування внутрішньо, внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення є подібним із кінцевим періодом напіввиведення приблизно у 3 години та об'ємом розподілу в рівноважному стані приблизно 140 л. Еквівалентна системна експозиція досягається після внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення ондансетрону.

При внутрішньовенному введенні 4 мг ондансетрону максимальна концентрація в плазмі крові досягається протягом 5 хвилин, а при внутрішньом'язовому введенні - протягом 10 хвилин

після ін'єкції.

Розподіл, біотрансформація і виведення

Ондансетрон має помірний ступінь зв'язування з білками плазми крові (70–76 %). Ондансетрон виводиться із системного кровотоку в основному за допомогою метаболізму у печінці з участю чисельних ферментних систем. Із сечею у незміненому стані виводиться менше 5 % препарату. Відсутність ізоферменту CYP2D6 (поліморфізм спартеїн-дебризохінового типу) не впливає на фармакокінетику ондансетрону. Фармакокінетичні параметри ондансетрону залишаються незмінними при його багаторазовому застосуванні.

Особливі групи пацієнтів

Стать

У розподілі ондансетрону були виявлені гендерні відмінності, зокрема у жінок була більша швидкість та ступінь абсорбції після перорального прийому та знижений системний кліренс і об'єм розподілу (з поправкою на масу тіла), ніж у чоловіків.

Діти віком від 1 місяця до 17 років

У дітей віком від 1 до 4 місяців, які перенесли хірургічне втручання, нормалізований кліренс маси тіла був приблизно на 30 % повільнішим, ніж у дітей віком від 5 до 24 місяців, але таким, що може бути порівняний із кліренсом у дітей віком від 3 до 12 років. Період напіврозпаду у дітей віком від 1 до 4 місяців становив у середньому 6,7 години порівняно з 2,9 годинами у дітей віком від 5 до 24 місяців та від 3 до 12 років. Відмінності у фармакокінетичних параметрах у дітей віком від 1 до 4 місяців частково можна пояснити вищим відсотком загальної води в організмі новонароджених і немовлят і вищим об'ємом розподілу водорозчинних препаратів, таких як ондансетрон.

У дітей віком від 3 до 12 років, які перенесли планову операцію під загальною анестезією, абсолютні значення як кліренсу та об'єм розподілу ондансетрону були знижені порівняно зі значеннями у дорослих пацієнтів. Обидва параметри зростали лінійно з масою тіла, і до 12 років значення наближалися до значень молодих пацієнтів. Коли значення кліренсу та об'єму розподілу були нормалізовані за масою тіла, значення цих параметрів були подібними між популяціями різних вікових груп. Дозування на основі маси тіла компенсує зміни, пов'язані з віком, і є ефективним у нормалізації системного впливу у дітей.

Було проведено популяційний фармакокінетичний аналіз у осіб (хворих на рак, пацієнтів з хірургічним втручанням і здорових добровольців) віком від 1 місяця до 44 років після внутрішньовенного введення ондансетрону. За результатами дослідження площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) після прийому внутрішньо і внутрішньовенного введення дітям і підліткам була подібною до такої у дорослих, за винятком грудних дітей віком від 1 до 4 місяців. Об'єм розподілу залежав від віку і був нижчим у дорослих порівняно з дітьми. Кліренс креатиніну залежав від маси тіла пацієнта, однак не залежав від віку (крім дітей віком від 1 до 4 місяців). Складно зробити остаточний висновок щодо того, чи виникало додаткове зниження кліренсу ондансетрону у дітей віком від 1 до 4 місяців, чи відповідне зниження мало природну варіабельність, пов'язану з невеликою кількістю пацієнтів, які досліджувались у даній віковій групі.

Оскільки діти віком до 6 місяців отримували тільки одну дозу препарату при виникненні післяопераційних нудоти та блювання, найімовірніше, зниження кліренсу не буде мати

клінічного значення.

Пацієнти літнього віку

На основі останніх даних про концентрацію ондансетрону в плазмі крові, а також результатів моделювання залежності клінічної відповіді від експозиції передбачається більш виражений вплив на інтервал QTcF у пацієнтів віком від 75 років, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Інформація щодо дозування внутрішньовенного введення пацієнтам віком від 65 років і понад 75 років (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з порушеннями функції нирок

У пацієнтів із порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну 15–60 мл/хв) системний кліренс та об'єм розподілу знижуються після внутрішньовенного введення ондансетрону, що призводить до невеликого, але клінічно незначущого збільшення періоду напіввиведення (5,4 години). Дослідження за участю пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які потребують регулярного гемодіалізу (досліджували між діалізами), показало, що фармакокінетика ондансетрону практично не змінюється після внутрішньовенного введення.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Після перорального, внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення у пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю системний кліренс ондансетрону помітно знижується з подовженням періоду напіввиведення до 15–32 годин та пероральною біодоступністю, що наближається до 100 % через знижений пресистемний метаболізм.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Нудота і блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією та променевою терапією.

Профілактика та лікування післяопераційних нудоти і блювання.

Діти

Нудота і блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією для дітей віком від 6 місяців. Профілактика і лікування післяопераційних нудоти і блювання у дітей віком від 1 місяця.

Протипоказання.

Протипоказане застосування ондансетрону разом з апоморфіну гідрохлоридом, оскільки під час їх сумісного застосування спостерігалися випадки сильної артеріальної гіпотензії та втрати свідомості.

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ондансетрон не прискорює і не гальмує метаболізм інших препаратів при одночасному з ним застосуванні. Спеціальні дослідження показали, що ондансетрон не взаємодіє з алкоголем, темазепамом, фурсемідом, алфентанілом, трамадолом, морфіном, лідокаїном, тіопенталом або пропофолом.

Ондансетрон метаболізується різноманітними ферментами цитохрому P450 печінки: CYP3A4, CYP2D6 та CYP1A2. Завдяки різноманітності ферментів метаболізму ондансетрону гальмування або зменшення активності одного з них (наприклад, генетичний дефіцит CYP2D6) у звичайних умовах компенсується іншими ферментами і не буде мати впливу або вплив на загальний кліренс креатиніну буде незначним.

З обережністю слід застосовувати ондансетрон разом з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT та/або спричиняють порушення електролітного балансу (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування ондансетрону з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, може спричинити додаткове подовження цього інтервалу. Сумісне застосування препарату Еметон із кардіотоксичними лікарськими засобами (наприклад, з антрациклінами (доксорубіцин, даунорубіцин) або трастузумабом), антибіотиками (наприклад, з еритроміцином), протигрибковими засобами (наприклад, із кетоконазолом), антиаритмічними засобами (наприклад, з аміодароном) і бета-блокаторами (наприклад, з атенололом або тимололом) може збільшувати ризик виникнення аритмії (див. розділ «Особливості застосування»).

Апоморфін

Застосування ондансетрону разом з апоморфіну гідрохлоридом протипоказане, оскільки спостерігалися випадки сильної гіпотензії та втрати свідомості під час сумісного застосування.

Фенітоїн, карбамазепін і рифампіцин

У пацієнтів, які лікуються потенційними індукторами CYP3A4 (наприклад, фенітоїном, карбамазепіном і рифампіцином), кліренс ондансетрону збільшується і його концентрація у крові зменшується.

Серотонінергетики (наприклад, CI33C та I33CH)

Серотоніновий синдром (включаючи зміни психічного статусу, вегетативної нестабільності і нервово-м'язових порушень) був описаний після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів, у тому числі селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (CI33C) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (I33CH) (див. розділ «Особливості застосування»).

Трамадол

За даними невеликої кількості клінічних досліджень, ондансетрон може зменшувати аналгетичний ефект трамадолу.

Особливості застосування.

При лікуванні пацієнтів із проявами гіперчутливості до інших селективних антагоністів 5HT₃-рецепторів спостерігалися реакції гіперчутливості.

Реакції, пов'язані з дихальною системою, лікують симптоматично. Медичні працівники мають звертати на них особливу увагу, оскільки вони є ознаками реакцій підвищеної чутливості на лікарський засіб.

Ондансетрон у дозозалежній формі подовжує інтервал QT (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Додатково за даними постмаркетингового спостереження були повідомлення про випадки тремтіння/мерехтіння шлуночків (*Torsade de Pointes*) при застосуванні ондансетрону. Слід уникати застосування ондансетрону пацієнтам із вродженим синдромом подовження QT.

Ондансетрон слід застосовувати з обережністю для лікування пацієнтів, які мають або у яких може розвинути подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів з порушенням електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю, брадіаритміями або пацієнтів, які лікуються іншими препаратами, що можуть спричиняти подовження інтервалу QT або порушення електролітного балансу.

Повідомлялося про випадки ішемії міокарду у пацієнтів, які отримували ондансетрон. У деяких пацієнтів, особливо у разі внутрішньовенного введення, симптоми з'явилися одразу після введення ондансетрону. Пацієнтів слід попередити про ознаки та симптоми ішемії міокарда.

Перед початком застосування ондансетрону слід скорегувати гіпокаліємію та гіпомagneмію.

Після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів був описаний серотоніновий синдром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо одночасне лікування ондансетроном та іншими серотонінергічними препаратами клінічно обґрунтовано, рекомендується відповідний нагляд за пацієнтом.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечника, потрібний ретельний нагляд за пацієнтами з ознаками підгострої непрохідності кишечника під час застосування препарату Еметон.

У пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання в аденоtonsиллярній ділянці, застосування ондансетрону для профілактики нудоти та блювання може маскувати виникнення кровотечі. Тому такі хворі підлягають ретельному нагляду після застосування ондансетрону.

Діти

У дітей, які отримують ондансетрон разом із гепатотоксичними хіміотерапевтичними препаратами, потрібно ретельно стежити за можливими порушеннями функції печінки.

Режими дозування

При розрахунку дози згідно з масою тіла і застосуванні трьох доз із чотиригодинним інтервалом загальна добова доза буде вищою, ніж при застосуванні однієї дози 5 мг/м² і однієї дози препарату перорально. Порівняльна ефективність цих двох режимів дозування не була

оцінена у клінічних дослідженнях. Порівняння результатів різних досліджень свідчить про подібну ефективність обох режимів дозування.

Допоміжні речовини з відомим ефектом

Препарат Еметон у дозі 2–6 мл містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію, тобто «практично вільний від натрію». Якщо доза становить більше 6 мл, лікарський засіб не можна вважати «практично вільним від натрію», що слід враховувати при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію. У максимальній добовій дозі (16 мл) цього лікарського засобу міститься 56 мг натрію. Це еквівалентно приблизно 2,3 % рекомендованого добового споживання натрію для дорослих.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку

Жінки дітородного віку, які застосовують ондансетрон, повинні розглянути питання про використання контрацепції.

Вагітність

На підставі проведених епідеміологічних досліджень припускають, що ондансетрон спричиняє вади щелепно-лицевої ділянки при застосуванні препарату протягом першого триместру вагітності. В одному з когортних досліджень, що включало 1,8 мільйона вагітностей, застосування ондансетрону у першому триместрі було пов'язано з підвищеним ризиком розщеплення у ротовій порожнині (3 додаткові випадки на 10000 жінок, які отримували ондансетрон; скоригований відносний ризик, 1,24, (95 % CI 1,03-1,48)).

Доступні епідеміологічні дослідження серцевих вад показують суперечливі результати.

Дослідження на тваринах не вказують на прямі або опосередковані шкідливі ефекти щодо репродуктивної токсичності.

Ондансетрон не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності.

Період годування груддю

В експериментальних дослідженнях було показано, що ондансетрон проникає у грудне молоко тварин. У разі необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю.

Фертильність

Інформація щодо впливу ондансетрону на фертильність у людини відсутня.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Ондансетрон не впливає на здатність керувати механізмами і не чинить седативної дії, однак слід враховувати профіль побічних дій препарату при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією та променевою терапією

Дорослі

Еметогенний потенціал терапії раку варіює залежно від дози та комбінації схем хіміотерапії та променевої терапії. Спосіб прийому та дозування препарату Еметон залежать від тяжкості еметогенного впливу, становлять від 8 до 32 мг на добу та обираються згідно нижчевказаних показань.

Еметогенна хіміотерапія та променева терапія

Рекомендована внутрішньовенна або внутрішньом'язова доза препарату Еметон складає 8 мг, яка вводиться шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції впродовж не менше 30 секунд або внутрішньом'язової ін'єкції безпосередньо перед початком терапії, після чого 8 мг препарату приймають перорально кожні 12 годин.

Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне застосування препарату до 5 днів після завершення курсу лікування.

Високоеметогенна хіміотерапія (наприклад, високі дози цисплатину)

Встановлено, що препарат Еметон має однакову ефективність за наступних дозувань протягом перших 24 годин після хіміотерапії:

- у вигляді одноразової дози 8 мг, що вводять шляхом повільної внутрішньовенної (не менше 30 секунд) або внутрішньом'язової ін'єкції безпосередньо перед початком хіміотерапії;
- 8 мг препарату у вигляді повільної внутрішньовенної (не менше 30 секунд) або внутрішньом'язової ін'єкцій, які вводять безпосередньо перед початком хіміотерапії, після чого вводять дві внутрішньовенні (не менше 30 секунд) або внутрішньом'язові ін'єкції по 8 мг препарату з інтервалом у 4 години, або постійної інфузії у дозі 1 мг на годину протягом 24 годин;
- максимальна одноразова внутрішньовенна доза становить 16 мг, яку розводять у 50–100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та вводять у вигляді інфузії протягом не менше 15 хвилин безпосередньо перед хіміотерапією, після чого вводять дві внутрішньовенні (не менше 30 секунд) або внутрішньом'язові ін'єкції по 8 мг препарату з інтервалом у 4 години.

Одноразову дозу більше 16 мг застосовувати не можна, оскільки зі збільшенням дози збільшується ризик подовження інтервалу QT (див. розділи «Фармакодинаміка», «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Вибір режиму дозування залежить від тяжкості еметогенного впливу.

Ефективність препарату Еметон при високоеметогенній хіміотерапії може бути підвищена додатковим одноразовим внутрішньовенним введенням дексаметазону натрію фосфату у дозі

20 мг перед хіміотерапією.

Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне застосування препарату до 5 днів після завершення курсу лікування.

Діти віком від 6 місяців до 17 років

У педіатричних клінічних дослідженнях ондансетрон вводили шляхом внутрішньовенної інфузії після розведення у 25–50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. розділ «Спосіб застосування та дози») протягом не менше 15 хвилин. Дозу препарату можна розраховувати за площею поверхні тіла або за масою тіла дитини.

Розрахунок дозування на основі маси тіла дитини призводить до більш високих добових доз порівняно з розрахунком дозування на основі площі поверхні тіла дитини (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

Препарат Еметон слід розводити у 0,9 % хлориду натрію або в іншій сумісній рідині для інфузій (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та вводити внутрішньовенно не менше 15 хвилин.

Відсутні дані контрольованих клінічних досліджень щодо застосування препарату Еметон для профілактики відстрочених або тривалих нудоти та блювання, спричинених хіміотерапією та променевою терапією. Відсутні дані контрольованих клінічних досліджень щодо застосування препарату для лікування нудоти та блювання, викликаних променевою терапією у дітей.

Розрахунок дози згідно з площею поверхні тіла дитини

Препарат Еметон слід вводити безпосередньо перед проведенням хіміотерапії у вигляді разової внутрішньовенної дози 5 мг/м². Разова внутрішньовенна доза не повинна перевищувати 8 мг.

Пероральне застосування препарату можна починати через 12 годин і продовжувати до 5 днів (див. таблицю 2). Добова доза (за 24 години) прийому препарату (у вигляді окремих доз) не повинна перевищувати дозу для дорослих 32 мг.

Таблиця 2

Площа поверхні тіла дитини	День 1 ^(a,b)	Дні 2–6 ^(b)
< 0,6 м ²	5 мг/м ² внутрішньовенно плюс 2 мг сиропу через 12 годин	2 мг сиропу кожні 12 годин
≥ 0,6 м ² - ≤ 1,2 м	5 мг/м ² внутрішньовенно плюс 4 мг сиропу або таблетки через 12 годин	4 мг сиропу або таблетки кожні 12 годин
> 1,2 м ²	5 мг/м ² або 8 мг внутрішньовенно плюс 8 мг сиропу або таблетки через 12 годин	8 мг сиропу або таблетки кожні 12 годин

a – внутрішньовенна доза не повинна перевищувати 8 мг;

b – добова доза (за 24 години) прийому препарату (у вигляді окремих доз) не повинна перевищувати дозу для дорослих 32 мг.

Розрахунок дози згідно з масою тіла дитини

Розрахунок дозування на основі маси тіла дитини призводить до більш високих добових доз порівняно з розрахунком дозування на основі площі поверхні тіла дитини (див. розділи «Фармакодинаміка» та «Особливості застосування»).

Препарат Еметон слід вводити безпосередньо перед проведенням хіміотерапії у вигляді разової внутрішньовенної дози 0,15 мг/кг. Разова внутрішньовенна доза не повинна перевищувати 8 мг.

Пероральне застосування препарату можна починати через 12 годин і продовжувати до 5 днів (див. таблицю 3). Добова доза (за 24 години) прийому препарату (у вигляді окремих доз) не повинна перевищувати дозу для дорослих 32 мг.

Таблиця 3

Маса тіла дитини	День 1 ^(a,b)	Дні 2-6 ^(b)
≤10 кг	до 3 доз 0,15 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 години	2 мг сиропу кожні 12 годин
≥ 10 кг	до 3 доз 0,15 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 години	4 мг сиропу або таблетки кожні 12 годин

a – внутрішньовенна доза не повинна перевищувати 8 мг;

b – добова доза (за 24 години) прийому препарату (у вигляді окремих доз) не повинна перевищувати дозу для дорослих 32 мг.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам віком від 65 до 74 років при застосуванні препарату можна дотримуватися схеми дозування для дорослих. Усі внутрішньовенні дози розводять у 50–100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. розділ «Спосіб застосування та дози») та вводять у вигляді інфузії протягом не менше 15 хвилин безпосередньо перед хіміотерапією.

Початкова доза 8 мг може бути доповнена двома наступними внутрішньовенними дозами по 8 мг, що вводяться протягом 15 хвилин з інтервалом не менше 4 годин (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Немає необхідності у зміні добового дозування або режиму дозування, або шляху введення.

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із помірними або тяжкими порушенням функції печінки кліренс препарату Еметон значно знижується, а період напіввиведення із сироватки крові суттєво подовжується. Для таких пацієнтів загальна добова доза не повинна перевищувати 8 мг, тому рекомендується парентеральне або пероральне застосування.

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну

Період напіввиведення ондансетрону у пацієнтів із порушеннями метаболізму спартеїну і

дебрисоквіну не змінюється. Отже, у таких пацієнтів повторне введення препарату дасть ту саму концентрацію ондансетрону, що й у загальній популяції. Немає необхідності змінювати дозування або частоту введення.

Післяопераційні нудота і блювання

Дорослі

Для профілактики післяопераційних нудоти і блювання ондансетрон можна застосовувати перорально або шляхом внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкцій. Рекомендована доза препарату Еметон становить 4 мг, яку вводять у вигляді внутрішньом'язової або повільної внутрішньовенної ін'єкції під час проведення анестезії.

Для лікування післяопераційних нудоти і блювання рекомендована разова доза препарату Еметон становить 4 мг, яку вводять внутрішньом'язово або повільно внутрішньовенно.

Діти віком від 1 місяця до 17 років

Для профілактики післяопераційних нудоти і блювання у дітей, яким проводять хірургічні втручання під загальною анестезією, разову дозу препарату Еметон можна вводити до, під час або після проведення анестезії шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції (не менше 30 секунд) у дозі 0,1 мг/кг до максимальної дози 4 мг.

Для лікування післяопераційних нудоти і блювання у дітей, які перенесли хірургічні втручання під загальною анестезією, разову дозу препарату Еметон можна вводити шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції (не менше 30 секунд) у дозі 0,1 мг/кг до максимальної дози 4 мг.

Відсутні дані щодо застосування препарату Еметон для лікування післяопераційних нудоти і блювання у дітей віком до 2 років.

Хворі літнього віку

Досвід застосування препарату Еметон для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання у людей літнього віку обмежений, однак препарат Еметон добре переноситься хворими віком від 65 років, які отримують хіміотерапію.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

Немає необхідності у зміні добового дозування або режиму дозування, або шляху введення.

Пацієнти із порушеннями функції печінки

У пацієнтів із помірними або тяжкими порушеннями функції печінки кліренс препарату Еметон значно знижується, а період напіввиведення із сироватки крові суттєво подовжується. Для таких пацієнтів загальна добова доза не повинна перевищувати 8 мг, тому рекомендується парентеральне або пероральне застосування.

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну

Період напіввиведення ондансетрону у пацієнтів з порушенням метаболізму спартеїну і дебрисоквіну не змінюється. Отже, у таких пацієнтів повторне введення препарату дасть ту саму концентрацію ондансетрону, що й у загальній популяції. Немає необхідності змінювати дозування або частоту введення.

Застосування розчину для ін'єкцій

Ампули з препаратом Еметон не містять консервантів і їх необхідно використовувати негайно після розкриття; розчин, що залишився, потрібно знищити. Ампули з препаратом Еметон не можна автоклавувати.

Після розведення

Після розведення у сумісних розчинах для внутрішньовенних інфузій препарат є стабільним при нормальних кімнатних умовах освітлення або при денному світлі протягом принаймні 24 годин, тому захист від світла під час інфузій не потрібний.

Сумісність з іншими рідинами для внутрішньовенних ін'єкцій

Препарат Еметон слід змішувати тільки з тими розчинами, що рекомендовані, а саме:

- 0,9 % розчин натрію хлориду;
- розчин глюкози 5 %;
- розчин манітолу 10 %;
- розчин Рінгера;
- 0,3 % розчин калію хлориду та 0,9 % розчин натрію хлориду;
- 0,3 % розчин калію хлориду та розчин глюкози 5 %.

Розчини для інфузійного введення потрібно готувати безпосередньо перед інфузією або зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °С не більше 24 годин до початку застосування. У разі необхідності тривалого зберігання препарату розчинення слід проводити у відповідних асептичних умовах.

Встановлено, що ондансетрон зберігає стабільність також при використанні поліетиленових і скляних флаконів. Відомо, що ондансетрон, розведений 0,9 % хлоридом натрію або 5 % глюкозою, зберігає стабільність у поліпропіленових шприцах. Доведено також, що стабільність у поліпропіленових шприцах зберігається при розведенні ондансетрону іншими рекомендованими розчинами.

Сумісність з іншими препаратами

Препарат Еметон можна застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 1 мг/годину. Через Y-подібний ін'єктор разом із препаратом Еметон при концентрації ондансетрону від 16 до 160 мкг/мл (тобто 8 мг/500 мл або 8 мг/50 мл відповідно) можна вводити:

- *цисплатин* у концентрації до 0,48 мг/мл протягом 1-8 годин;
- *5-фторурацил* у концентрації до 0,8 мг/мл (наприклад, 2,4 г у 3 л або 400 мг у 500 мл) зі швидкістю не більше 20 мл/годину; вища концентрація 5-фторурацилу може спричинити преципітацію ондансетрону; розчин для інфузій 5-фторурацилу може містити до 0,045 % хлориду магнію додатково до інших сумісних наповнювачів;

- карбоплатин у концентрації від 0,18 мг/мл до 9,9 мг/мл (наприклад, від 90 мг в 500 мл до 990 мг в 100 мл) протягом 10–60 хвилин;
- етопозид у концентрації від 0,14 мг/мл до 0,25 мг/мл (наприклад, від 72 мг в 500 мл до 250 мг в 1 л) протягом 30–60 хвилин;
- цефтазидим у дозі від 250 мг до 2 г, розведений у воді для ін'єкцій (наприклад, 2,5 мл на 250 мг або 10 мл на 2 г цефтазидиму), у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 5 хвилин;
- циклофосфамід у дозі від 100 мг до 1 г, розведений у воді для ін'єкцій (5 мл на 100 мг циклофосфаміду), у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 5 хвилин;
- доксорубіцин у дозі від 10 мг до 100 мг, розведений у воді для ін'єкцій (5 мл на 10 мг доксорубіцину), у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 5 хвилин;
- дексаметазон у дозі 20 мг, у вигляді повільної внутрішньовенної ін'єкції протягом 2-5 хвилин (при одночасному введенні 8 мг або 16 мг ондансетрону, розчиненого у 50-100 мл ін'єкційного розчину), протягом приблизно 15 хвилин. Оскільки дані препарати є сумісними, їх можна вводити через одну крапельницю, при цьому в розчині концентрації дексаметазону фосфату (у формі натрієвої солі) будуть становити від 32 мкг до 2,5 мг в 1 мл, а ондансетрону – від 8 мкг до 1 мг в 1 мл.

Діти.

Препарат призначати дітям віком від 6 місяців при хіміотерапії та віком від 1 місяця для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання.

Передозування.

Симптоми та ознаки

Даних про передозування ондансетрону недостатньо. У більшості випадків симптоми схожі на ті, що описані у пацієнтів, яким вводили рекомендовані дози (див. розділ «Побічні реакції»).

Серед проявів передозування повідомляли про зорові розлади, запор тяжкого ступеня, гіпотензію, вазовагальні прояви із транзиторною AV-блокадою II ступеня. У всіх випадках ці явища повністю минали.

Ондансетрон подовжує інтервал QT у дозозалежній формі. У випадку передозування рекомендується проведення ЕКГ-моніторингу.

Діти

Повідомляли про серотоніновий синдром у немовлят та дітей віком від 12 місяців до 2 років після випадкового передозування препарату для перорального застосування (доза перевищувала рекомендований рівень 4 мг/кг).

Лікування

Специфічного антидоту не існує, тому у випадках передозування необхідно застосувати симптоматичну та підтримувальну терапію.

Подальше ведення хворих слід проводити за клінічними показаннями або, по можливості, згідно з рекомендаціями національного центру щодо отруєнь.

Застосування іпекакуани для лікування передозування ондансетрону не рекомендується, оскільки її дія не може проявитися через антиеметичний вплив ондансетрону.

Побічні реакції.

Побічна дія, інформація про яку наведена нижче, класифікована за органами і системами та за частотою її виникнення. За частотою виникнення побічні реакції розподілено на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частоту не можна оцінити на основі доступних даних).

З боку імунної системи:

рідко: реакції гіперчутливості негайного типу, інколи тяжкі, аж до анафілаксії.

З боку нервової системи:

дуже часто: головний біль;

нечасто: судоми, рухові порушення (включаючи екстрапірамідні реакції, такі як окулогірний криз, дистонічні реакції і дискінезія без стійких клінічних наслідків);

рідко: запаморочення, переважно під час швидкого внутрішньовенного введення препарату.

З боку органів зору:

рідко: скороминущі зорові розлади (помутніння в очах), головним чином під час внутрішньовенного введення;

дуже рідко: мінуща сліпота, головним чином під час внутрішньовенного застосування. У більшості випадків сліпота минає протягом 20 хвилин. Більшість пацієнтів отримували хіміотерапевтичні препарати, які включали цисплатин. Про деякі випадки мінущої сліпоти повідомляли як про сліпоту кортикального походження.

З боку серця:

нечасто: аритмії, біль у грудях (з депресією сегмента ST або без неї), брадикардія;

рідко: подовження інтервалу QT (включаючи тремтіння/мерехтіння шлуночків (*Torsade de Pointes*)).

частота невідома: ішемія міокарда (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку судин:

часто: відчуття тепла або припливів;

нечасто: гіпотензія.

З боку дихальної системи та органів грудної порожнини:

нечасто: гикавка.

З боку травного тракту:

часто: запор.

З боку гепатобіліарної системи:

нечасто: безсимптомне підвищення показників функції печінки.

Ці випадки спостерігаються головним чином у хворих, які лікуються хіміотерапевтичними препаратами, що містять цисплатину.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

дуже рідко: токсичні висипи, в тому числі токсичний епідермальний некроліз.

Загальні розлади:

часто: місцеві реакції у ділянці внутрішньовенного введення.

За даними післяреєстраційного спостереження відомо про такі побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: біль та дискомфорт у грудях, екстрасистоли, тахікардія, включаючи шлуночкову та надшлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь, відчуття серцебиття, синкопе, зміни ЕКГ.

Реакції гіперчутливості: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактичний шок, свербіж, шкірні висипання, кропив'янка.

З боку нервової системи: порушення ходи, хорея, міоклонус, невгамовність, відчуття печіння, протрузія язика, диплопія, парестезія.

Загальні порушення та місцеві реакції: підвищення температури тіла, біль, почервоніння, печіння у місці введення.

Інше: гіпокаліємія.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх

законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 2,5 роки.

Невикористаний вміст ампули слід знищити, його не можна зберігати для подальшого застосування.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат Еметон не слід змішувати в одному шприці або інфузійному розчині з іншими лікарськими засобами, за винятком рекомендованих розчинів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Упаковка. По 2 мл або по 4 мл в ампулі поліетиленовій. По 5 або 50 ампул у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «ФАРМАСЕЛ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 07408, Київська обл., Броварський р-н, с. Квітневе, вул. Прорізна, 3.