

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОНДАНСЕТРОН

(ONDANSETRON)

Склад:

діюча речовина: ондансетрон;

1 мл препарату містить ондансетрону гідрохлориду дигідрату (у перерахуванні на ондансетрон) – 2 мг;

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 рідина.

Фармакотерапевтична група. Протиблювальні засоби і препарати, що усувають нудоту. Антагоністи 5HT₃-рецепторів серотоніну. Код АТХ А04А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ондансетрон – сильнодіючий високоселективний антагоніст 5HT₃ (серотонінових) рецепторів. Лікарський засіб попереджує або усуває нудоту і блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією та/або променевою терапією, а також післяопераційні нудоту і блювання. Механізм дії ондансетрону повністю не з'ясований. Можливо, препарат блокує виникнення блювотного рефлексу, проявляючи антагоністичну дію відносно 5HT₃-рецепторів, які локалізуються у нейронах як периферичної, так і центральної нервової системи. Препарат не зменшує психомоторну активність пацієнта і не чинить седативного ефекту.

Фармакокінетика.

При внутрішньом'язовому введенні пікова концентрація у плазмі крові досягається протягом 10 хвилин. Об'єм розподілу після парентерального введення у дорослих становить 140 л. Основна частина введеної дози піддається метаболізму у печінці. Із сечею у незміненому стані виводиться менше 5 % препарату. Період напіввиведення – приблизно 3 години (у пацієнтів

літнього віку – 5 годин). Зв'язування з білками плазми крові – 70-76 %.

У пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну 15-60 мл/хв) зменшуються як системний кліренс, так і об'єм розподілу ондансетрону, результатом чого є незначне і клінічно незначуще збільшення періоду напіввиведення препарату.

Фармакокінетика ондансетрону практично не змінюється у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня, які знаходяться на постійному гемодіалізі (дослідження проводилось у перерві між сеансами гемодіалізу). У пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю тяжкого ступеня системний кліренс ондансетрону помітно зменшується зі збільшенням періоду напіввиведення (15-32 години).

Клінічні характеристики.

Показання.

Нудота і блювання, спричинені цитотоксичною хімотерапією та променевою терапією.

Профілактика та лікування післяопераційних нудоти і блювання.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-яких компонентів лікарського засобу;
- сумісне застосування з апоморфіну гідрохлоридом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарат не слід змішувати в одному шприці або в одній крапельниці з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених в розділі «Спосіб застосування та дози».

Ондансетрон не прискорює та не гальмує метаболізм інших препаратів при одночасному застосуванні. Ондансетрон не взаємодіє з *алфентанілом, трамадолом, морфіном, лідокаїном, етанолом, темазепамом, флуросемідом, тіопенталом та пропофолом*.

Ондансетрон метаболізується ферментною системою 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 компенсуються іншими ферментами і не буде мати значного впливу на загальний кліренс препарату.

Слід бути обережними при одночасному застосуванні ондансетрону з препаратами, що подовжують інтервал QT та/або викликають порушення електролітного балансу (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування ондансетрона з препаратами, що подовжують інтервал QT, може призвести до додаткового подовження QT. Одночасне застосування ондансетрону з *кардіотоксичними препаратами (наприклад, антрациклінами (доксорубіцин, даунорубіцин) або трастузумаб), антибіотиками (еритроміцин), протигрибковими препаратами*

(кетоконазол), антиаритмічними препаратами (аміодарон) і бета-блокаторами (атенолол або тимолол) може збільшити ризик виникнення аритмій.

Серотонінергетики (наприклад, СИЗЗС та ІЗЗСН). Серотоніновий синдром (включаючи зміни психічного статусу, вегетативної нестабільності та нервово-м'язових порушень) був описаний після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів, у т.ч. селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗЗС) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування ондансетрону разом з *апоморфіну гідрохлоридом* протипоказане, оскільки спостерігалися випадки вираженої артеріальної гіпотензії та втрати свідомості.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні:

- з індукторами ферментів CYP2D6 і CYP3A4 (*барбітурати, карбамазепін, каризопродол, глутетимід, гризеофульвін, закис азоту, папаверин, фенілбутазон, фенітоїн, рифампіцин, толбутамід*) кліренс ондансетрону збільшується і його концентрація у крові зменшується;

- з інгібіторами ферментів CYP2D6 і CYP3A4 (*алопуринол, макролідні антибіотики, антидепресанти (інгібітори MAO), хлорамфенікол, циметидин, естрогенвімісні пероральні контрацептиви, дилтіазем, дисульфірам, флуконазол, фторхінолони, ізоніазид, кетоконазол, ловастатин, метронідазол, омепразол, пропранолол, хінідин, хінін, верапаміл*).

Ондансетрон може знижувати аналгетичний ефект *трамадолу*.

Особливості застосування.

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

При призначенні препарату пацієнтам з помірними та вираженими порушеннями функції печінки не рекомендується перевищувати дозу 8 мг на добу. При вираженому блюванні у результаті хіміотерапії ефективність препарату можна підвищити шляхом разового внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів (наприклад, 20 мг дексаметазону) до початку хіміотерапії.

Побічні 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 подовжує інтервал QT залежно від дози. Повідомлялося 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 розвинутися подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів з порушенням електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю, брадіаритміями або пацієнтів, які лікуються іншими препаратами, що можуть спричинити подовження інтервалу QT або порушення електролітного балансу. Перед початком застосування слід скорегувати гіпокаліємію та гіпомагніємію.

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.

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 відповідне спостереження за пацієнтом.

У пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання в аденоtonsиллярній ділянці, застосування ондансетрону для профілактики нудоти та блювання може маскувати виникнення кровотечі.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечника, слід при застосуванні препарату ретельно спостерігати за пацієнтами з ознаками підгострої непрохідності кишечника.

Дітям, які отримують ондансетрон разом із гепатотоксичними хімотерапевтичними препаратами, слід ретельно контролювати функцію печінки.

1 мл препарату містить 0,039 ммоль натрію у вигляді натрію цитрату та натрію хлориду (3,6 мг). Слід бути обережним при застосуванні пацієнтам, які дотримуються дієти з контрольованим вмістом натрію.

Режими дозування

При розрахунку дози згідно з масою тіла і застосуванні трьох доз з 4-годинним 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.

Розчин ондансетрону для інфузійного введення готують безпосередньо перед введенням. У разі необхідності його можна зберігати до повного використання не більше 24 годин при температурі 2-8 °С. Під час проведення інфузії лікарський засіб не потребує захисту від світла при природному освітленні.

При необхідності тривалого зберігання препарату розчинення слід проводити у відповідних асептичних умовах.

Стерилізація ампул в автоклаві заборонена.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Якщо жінка дітородного віку застосовує ондансетрон, потрібно розглянути питання про використання контрацепції.

За результатами проведених епідеміологічних досліджень, ондансетрон може спричиняти вади щелепно-лицьової ділянки при застосуванні 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 10 000 жінок, які отримували ондансетрон; скоригований відносний ризик, 1,24, (95 % довірчий інтервал: 1,03-1,48)). Доступні епідеміологічні дослідження серцевих вад показують суперечливі результати. Дослідження на тваринах не вказують на прямі чи опосередковані шкідливі ефекти щодо репродуктивної функції. Ондансетрон не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності.

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

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

Психомоторні тести показали, які ондансетрон не впливає на здатність керувати механізмами і не чинить седативної дії, але слід брати до уваги профіль побічних дій препарату при вирішенні питання про можливість керувати автотранспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно шляхом одноразової повільної ін'єкції або шляхом інфузії. Для приготування розчину ондансетрону для інфузії можна застосовувати 0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози, розчин Рінгера. Розчин ондансетрону для інфузійного введення готувати безпосередньо перед введенням; однак у разі необхідності його можна зберігати до повного використання не більше 24 годин при температурі 2-8 °С. Під час проведення інфузії лікарський засіб не потребує захисту від світла при природному освітленні.

Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією та променевою терапією.

Еметогенний потенціал терапії раку варіює залежно від дози і комбінації режимів хіміотерапії та променевої терапії. Вибір режиму дозування залежить від тяжкості еметогенного впливу.

Еметогенна хіміотерапія та променева терапія

Дорослі.

Призначати розчин у дозі 8 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно, впродовж не менше ніж 30 секунд, безпосередньо перед проведенням хіміотерапії.

Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне або ректальне застосування препарату.

Високоеметогенна хіміотерапія:

- одноразова доза 8 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно, повільно, безпосередньо перед проведенням хіміотерапії; при введенні препарату у дозі понад 8 мг Ондансетрон необхідно розчинити у 50-100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого сумісного розчину для внутрішньовенного введення та проводити інфузію не менше 15 хвилин. Одноразову дозу

більшу за 16 мг застосовувати не можна (див. розділ «Особливості застосування»);

· дозу 8 мг або меншу дозу не потрібно розводити та можна вводити шляхом повільної внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції (не менш ніж 30 секунд) безпосередньо перед проведенням курсу хіміотерапії, потім ще двічі внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно, у дозі 8 мг з інтервалом 2-4 години або внутрішньовенно краплинно у дозі 1 мг/год протягом 24 годин.

Вибір режиму дозування встановлює лікар індивідуально, залежно від ступеня вираженості еметогенного ефекту.

Ефективність препарату при високоеметогенній хіміотерапії може бути підвищена додатковим одноразовим введенням дексаметазону натрію фосфату у дозі 20 мг перед хіміотерапією. Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне застосування препарату протягом 5 днів.

Діти та підлітки (віком від 6 місяців до 17 років).

У педіатричній практиці Ондансетрон слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії у 25-50 мл розчину 0,9 % натрію хлориду або іншого відповідного розчинника протягом не менше 15 хвилин. Дозу препарату можна розраховувати за площею поверхні тіла або маси тіла дитини.

Розрахунок дози відповідно до площі поверхні тіла дитини

Ондансетрон слід вводити безпосередньо перед хіміотерапією шляхом разової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 5 мг/м², внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг. Через 12 годин можна розпочинати пероральне застосування препарату, яке може тривати ще 5 днів. Не перевищувати дозу для дорослих.

Розрахунок дози відповідно до маси тіла дитини

Ондансетрон слід вводити безпосередньо перед хіміотерапією шляхом разової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 0,15 мг/кг. Внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг. У перший день можна ввести ще 2 внутрішньовенні дози з 4-годинним інтервалом. Через 12 годин можна розпочинати пероральне застосування препарату, яке може тривати ще 5 днів. Не перевищувати дозу для дорослих.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам віком від 65 років всі дози для внутрішньовенних ін'єкцій слід розчиняти та вводити протягом 15 хвилин, при повторному застосуванні інтервал між ін'єкціями повинен бути не менше 4 годин.

Пацієнтам віком від 65 до 74 років початкова доза ондансетрону повинна становити 8 мг або 16 мг, її слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин, яку можна продовжити введенням 2 доз по 8 мг протягом 15 хвилин з інтервалом між інфузіями не менше 4 годин.

Пацієнтам віком від 75 років початкова внутрішньовенна ін'єкція ондансетрону не повинна перевищувати 8 мг з інфузією впродовж не менше 15 хвилин. Після початкової дози у 8 мг можна продовжити застосування 2 дозами по 8 мг, які вводити шляхом інфузії протягом 15 хвилин з інтервалом між інфузіями не менше 4 годин.

Післяопераційна нудота і блювання

Дорослі. Для профілактики післяопераційної нудоти та блювання можливе призначення 4 мг у вигляді повільного внутрішньовенного введення або внутрішньом'язової ін'єкції під час індукції анестезії. Для лікування післяопераційної нудоти і блювання рекомендується одноразове введення 4 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно.

Діти та підлітки (віком від 1 місяця до 17 років). Для профілактики та лікування післяопераційної нудоти та блювання призначати препарат у дозі 0,1 мг/кг (максимально 4 мг) у вигляді повільної внутрішньовенної ін'єкції (не менше 30 секунд) до, під час або після введення в наркоз, або після операції.

Пацієнти літнього віку.

Досвід застосування Ондансетрону для профілактики і лікування післяопераційних нудоти та блювання у людей літнього віку обмежений, однак Ондансетрон добре переноситься пацієнтами віком від 65 років, які отримують хіміотерапію.

Для всіх видів терапії

Пацієнти з нирковою недостатністю

Немає необхідності у зміні режиму дозування або шляху введення препарату пацієнтам з порушенням функції нирок.

Пацієнти з печінковою недостатністю

При помірних і тяжких порушеннях функції печінки кліренс ондансетрону значно знижується, а період напіввиведення із сироватки крові – зростає. Для таких пацієнтів максимальна добова доза препарату не має перевищувати 8 мг.

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну

Період напіввиведення ондансетрону у пацієнтів з порушенням метаболізму спартеїну і дебрисоквіну не змінюється. У таких пацієнтів повторне введення призводить до такої ж концентрації препарату, що й у пацієнтів з непорушеним метаболізмом. Тому зміна дозування або частоти введення не потрібна.

Сумісність з іншими препаратами.

Препарат у вигляді інфузійного розчину при концентрації ондансетрону 16-160 мкг/мл (наприклад, 8 мг/500 мл або 8 мг/50 мл відповідно) можна вводити через Y-подібний катетер з такими препаратами:

- *цисплатин* у концентрації до 0,48 мг/мл (наприклад, 240 мг/500 мл) протягом 1-8 годин;
- *5-фторурацил* у концентрації до 0,8 мг/мл (наприклад, 2,4 г/3 л або 400 мг/500 мл) зі швидкістю не менше 20 мл/год (500 мл/24 годин). При концентрації 5-фторурацилу понад 0,8 мг/мл може відбуватися преципітація ондансетрону. *Розчин 5-фторурацилу для інфузії може містити не більше 0,045 % магнію хлориду на доповнення до інших наповнювачів, що є сумісними;*
- *карбоплатин* у концентрації до 0,18-9,9 мг/мл (наприклад, 90 мг/500 мл або 990 мг/100

мл) вводити протягом 10-60 хвилин;

- *етопозид* у концентрації до 0,14-0,25 мг/мл (наприклад, 70 мг/500 мл або 250 мг/1000 мл) вводити протягом 30-60 хвилин;

- *цефтазидим* у дозі 250 мг-2 г із додаванням води для ін'єкцій вводити відповідно до рекомендацій виробника у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції (наприклад, 250 мг/2,5 мл або 2 г/10 мл) протягом 5 хвилин;

- *циклофосфамід* у дозі 100 мг-1 г із додаванням води для ін'єкцій відповідно до рекомендацій виробника вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції (100 мг/5 мл) протягом 5 хвилин;

- *доксорубіцин* у дозі 10-100 мг із додаванням води для ін'єкцій відповідно до рекомендацій виробника у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції (10 мг/5 мл) вводити протягом 5 хвилин;

- *дексаметазон* - можливе введення 20 мг дексаметазону повільно протягом 2-5 хвилин у вигляді внутрішньовенної ін'єкції через Y-подібний катетер, через який приблизно протягом 15 хвилин проходить 8-16 мг ондансетрону, розведеного у 50-100 мл основного інфузійного розчину.

Діти.

Лікарський засіб застосовувати дітям: при хіміо- і променевої терапії - віком від 6 місяців; для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання - віком від 1 місяця.

Передозування.

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

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

Симптоми: порушення зору, запор тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія, вазовагусні порушення із транзиторною атріовентрикулярною блокадою II ступеня. У всіх випадках ці явища повністю минали.

Діти: повідомлялося про серотоніновий синдром у немовлят та дітей віком від 12 місяців до 2 років після випадкового передозування препарату для перорального застосування (دوزи перевищували рекомендований рівень 4 мг/кг).

Лікування: відміна препарату, симптоматична та підтримуюча терапія. Застосування іпекакуани не рекомендується через протиблювотну дію самого препарату. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Імунна система: реакції гіперчутливості негайного типу, часом тяжкі, можливі анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, кропив'янка, бронхоспазм, свербіж, шкірні висипи.

Нервова система: головний біль, судоми, рухові порушення (включаючи порушення ходи, екстрапірамідні реакції, такі як окулогірний криз, дистонічні реакції і дискінезія)¹, хорея, міоклонус, неспокій, протрузія язика, диплопія; запаморочення під час швидкого внутрішньовенного введення препарату; пригнічення центральної нервової системи, парестезії.

Органи зору: скороминущі зорові розлади (помутніння в очах) переважно під час швидкого внутрішньовенного введення препарату, транзиторна сліпота².

Серцево-судинна система: відчуття тепла або припливів, аритмії, біль та дискомфорт у грудях (з депресією сегмента ST або без неї), екстрасистоли, брадикардія, ішемія міокарда (див. розділ «Особливості застосування»), артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, пальпітація (відчуття посиленого серцебиття), синкопе, тахікардія (включаючи шлуночкову та надшлуночкову), фібриляція передсердь, подовження інтервалу QT (включаючи тріпотіння/мерехтіння шлуночків («torsade de pointes»)), зміни ЕКГ.

Дихальна система та органи грудної порожнини: гикавка, кашель.

Травний тракт: запор, діарея, сухість у роті.

Гепатобіліарна система: безсимптомне підвищення показників функції печінки³, недостатність функції печінки. Повідомлялося про випадки печінкової недостатності у хворих на рак, які отримували супутнє лікування, включаючи потенційно гепатоцитотоксичну хіміотерапію та антибіотики.

Шкіра та підшкірна клітковина: токсичні висипи, у т.ч. токсичний епідермальний некроліз.

Загальні порушення та місцеві реакції: місцеві реакції у ділянці внутрішньовенного введення (біль, почервоніння і печіння у місці ін'єкції), підвищення температури тіла, слабкість, непритомність.

Інші: гіпокаліємія.

1. Спостерігається без остаточних доказів стійких клінічних наслідків.
2. У більшості випадків сліпота минає протягом 20 хвилин. Більшість пацієнтів отримували хіміотерапевтичні засоби, до складу яких входив цисплатин. Повідомлялося про деякі випадки транзиторної сліпоти, які були кортикальними за походженням.
3. Ці випадки спостерігаються головним чином у пацієнтів, які лікуються хіміотерапевтичними препаратами, що містять цисплатин.

Повідомлення про підозрювані небажані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу дуже важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу здійснювати безперервний моніторинг співвідношення користі та ризиків,

пов'язаних із застосуванням лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які побічні реакції за допомогою національної системи передачі інформації.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці або в одній крапельниці, за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 2 мл або 4 мл в ампулах; по 5 ампул в касеті; по 1 касеті в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.