

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СУСПРІН®

(SUSPRIN®)

Склад:

діюча речовина: ондансетрон (ondansetron);

5 мл розчину містить ондансетрону гідрохлориду дигідрату у перерахуванні на ондансетрон 4 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна, моногідрат; натрію бензоат (Е 211); натрію цитрат; сорбіту розчин, що не кристалізується (Е 420); смакова добавка «Полуниця»; вода очищена.

Лікарська форма. Розчин для орального застосування.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина з характерним запахом.

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. Променева терапія та хіміотерапія можуть бути причиною вивільнення серотоніну (5HT) у тонкому кишечнику 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 може викликати викид 5HT у *area postrema* і, відповідно, ініціацію центрального механізму блювального рефлексу. Таким чином, ондансетрон пригнічує нудоту і блювання, що виникають внаслідок хіміо- та радіотерапії, завдяки антагоністичному впливу на 5HT₃-рецептори нейронів, розташованих у периферичній та центральній нервовій системі.

Механізм дії ондансетрону при післяопераційних нудоті та блюванні остаточно не з'ясований.

Ондансетрон не впливає на концентрацію пролактину у плазмі крові.

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

Фармакокінетика.

Після перорального прийому ондансетрон пасивно і повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту і піддається пресистемному метаболізму. Максимальна концентрація в плазмі крові (приблизно 30 нг/мл) досягається приблизно через 1,5 години після прийому дози, що складає 8 мг. При застосуванні у дозах понад 8 мг вміст ондансетрону в крові збільшується непропорційно, оскільки в такому разі може зменшуватися його пресистемний метаболізм. Середня біодоступність у здорових добровольців чоловічої статі після перорального прийому однієї таблетки 8 мг становить приблизно 55–60 %. Біодоступність дещо збільшується при одночасному прийомі препарату з їжею, але не змінюється при прийомі з антацидами. Розподіл ондансетрону однаковий при застосуванні внутрішньо, внутрішньом'язово та внутрішньовенно у дорослих, подібний до періоду напіввиведення у кінцевій фазі 3 години і об'єму розподілу в стані рівноваги 140 л. Еквівалентна системна експозиція досягається після внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення ондансетрону.

Ондансетрон має помірний ступінь зв'язування з білками плазми крові (70–76 %). Ондансетрон виводиться зі системного кровотоку в основному за допомогою метаболізму в печінці за участю численних ферментних систем. Менше 5 % абсорбованої дози виводиться у незміненому вигляді зі сечею. Відсутність ферменту CYP2D6 (поліморфізм спартеїн-дебризохінового типу) не впливає на фармакокінетику ондансетрону. Фармакокінетичні параметри ондансетрону залишаються незміненими при його багаторазовому застосуванні.

Особливі групи пацієнтів

Стать

Фармакокінетика ондансетрону залежить від статі пацієнтів. У жінок відзначаються більша швидкість, ступінь абсорбції і менший системний кліренс, об'єм розподілу (показники скориговані за масою тіла), ніж у чоловіків.

Діти

Відмінності у фармакокінетичних параметрах частково пояснюються більш високим відсотковим вмістом рідини в організмі у новонароджених і грудних дітей і більш високим об'ємом розподілу у дітей віком від 1 до 4 місяців.

У дітей віком від 3 до 12 років абсолютні значення кліренсу та об'єму розподілу ондансетрону були знижені порівняно зі значеннями у дорослих. Обидва параметри підвищувалися лінійно залежно від маси тіла, у пацієнтів віком до 12 років ці значення наближались до показників у дорослих.

При корекції показників кліренсу та об'єму розподілу залежно від маси тіла ці параметри були наближені в різних вікових групах. Розрахунок дози з урахуванням маси тіла компенсує вікові зміни і системну експозицію ондансетрону у дітей.

За результатами проведеного дослідження, площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) після прийому внутрішньо та 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 показниками у дітей.

Пацієнти літнього віку

Передбачається більш виражений вплив на інтервал QTcF у пацієнтів віком від 75 років, ніж у пацієнтів молодшого віку.

Пацієнти із порушеннями функції нирок

У пацієнтів із помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 15–60 мл/хв) системний кліренс і об'єм розподілу знижуються після внутрішньовенного введення ондансетрону, що призводить до невеликого, клінічно незначущого збільшення періоду напіввиведення (5,4 години). Дослідження за участю пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які потребують регулярного гемодіалізу, не показали зміни фармакокінетики ондансетрону після його внутрішньовенного введення.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки значно знижується системний кліренс ондансетрону зі збільшенням періоду напіввиведення до 15–32 годин, біодоступність при прийомі внутрішньо досягає 100 % внаслідок зниження пресистемного метаболізму.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Лікування нудоти та блювання, спричинених цитотоксичною хіміотерапією та променевою терапією.

Профілактика післяопераційних нудоти і блювання.

Для лікування післяопераційних нудоти і блювання рекомендовано застосовувати ондансетрон у вигляді розчину для ін'єкцій.

Діти

Лікування нудоти та блювання, спричинених цитотоксичною хіміотерапією для дітей ≥ 6 місяців.

Відсутні дані досліджень щодо застосування перорального ондансетрону у дітей віком від 1 місяця для профілактики чи лікування післяопераційних нудоти і блювання, тому у цьому випадку рекомендовано застосовувати ондансетрон у вигляді розчину для ін'єкцій.

Протипоказання.

Сумісне застосування ондансетрону разом з апоморфіну гідрохлоридом.

Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Немає свідчень того, що ондансетрон прискорює чи гальмує метаболізм інших препаратів при одночасному застосуванні. Було показано, що ондансетрон не взаємодіє з алкоголем, темазепамом, фурсемідом, алфентанілом, трамадолом, морфіном, лідокаїном, тіопенталом або пропофолом.

Ондансетрон метаболізується різними 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 на загальний кліренс ондансетрону або такий вплив буде незначним.

З обережністю слід застосовувати ондансетрон разом із 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 ондансетрону з кардіотоксичними лікарськими засобами (наприклад, з антрациклінами (доксорубіцин, даунорубіцин) або трастузумабом), антибіотиками (еритроміцин), протигрибковими препаратами (кетоконазол), антиаритмічними засобами (аміодарон) і бета-блокаторами (атенолол чи тимолол) може збільшувати ризик виникнення аритмій (див. розділ «Особливості застосування»).

Серотонінергетики (наприклад, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН).

Є дані про виникнення серотонінового синдрому (включаючи зміну психічного статусу, нестабільність функціонування вегетативної нервової системи і нервово-м'язові порушення) у пацієнтів, які одночасно застосовували ондансетрон та інші серотонінергічні лікарські засоби, у тому числі СИЗС та ІЗЗСН (див. розділ «Особливості застосування»).

Апоморфін

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

Фенітоїн, карбамазепін і рифампіцин

У пацієнтів, які отримують лікування потенційними індукторами CYP3A4 (наприклад, фенітоїном, карбамазепіном і рифампіцином), кліренс ондансетрону (при пероральному прийомі) збільшується, а концентрація у крові зменшується.

Трамадол

Ондансетрон може зменшувати аналгетичний ефект трамадолу.

-

Особливості застосування.

Повідомлялося про випадки реакцій підвищеної чутливості у пацієнтів, які мали в анамнезі підвищену чутливість до інших селективних антагоністів 5HT₃-рецепторів. Розлади дихання потрібно лікувати симптоматично, лікарям слід звертати на них особливу увагу, оскільки вони можуть бути передвісниками реакцій підвищеної чутливості.

Ондансетрон у дозозалежній формі подовжує інтервал QT (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Повідомлялося про випадки *Torsade de Pointes* у пацієнтів, які застосовували ондансетрон. Слід уникати застосування ондансетрону пацієнтам із вродженим синдромом подовження QT. Ондансетрон потрібно з обережністю застосовувати при лікуванні пацієнтів, які мають або у яких може розвинутися подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів із порушеннями електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю, брадиаритмією або пацієнтів, які лікуються іншими препаратами, що можуть спричинити подовження інтервалу QT або порушення електролітного балансу.

Повідомлялося про випадки ішемії міокарда у пацієнтів, які застосовували ондансетрон. У деяких пацієнтів, особливо у разі внутрішньовенного введення, симптоми з'явилися відразу після введення ондансетрону. Пацієнтів слід попередити про ознаки і симптоми ішемії міокарда.

Перед початком застосування слід скорегувати гіпокаліємію та гіпомagneмію.

Є дані про виникнення серотонінового синдрому (включаючи зміну психічного статусу, нестабільність функціонування вегетативної нервової системи і нервово-м'язові порушення) у пацієнтів, які одночасно застосовували ондансетрон та інші серотонінергічні лікарські засоби, у тому числі СИЗС та ІЗСН (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо одночасне лікування ондансетроном та іншими серотонінергічними препаратами є клінічно обґрунтованим, рекомендується відповідне спостереження за пацієнтом.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечника, потрібен ретельний нагляд за пацієнтами з ознаками непрохідності кишечника після застосування препарату.

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

Необхідно проводити постійний моніторинг порушення функції печінки у дітей, які приймають ондансетрон разом із гепатотоксичними хімотерапевтичними засобами.

Препарат містить сорбіт. Енергетична цінність 1 г сорбіту – 2,6 ккал. Сорбіт може чинити м'яку послаблюючу дію. У разі встановлення непереносимості деяких цукрів слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Вагітність

На підставі проведених епідеміологічних досліджень ондансетрон, як підозрюється, спричиняє 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 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 чи 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 жінкам слід припинити годування груддю.

Фертильність

Дані щодо впливу ондансетрону на фертильність людини відсутні.

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

Психомоторні тести показали, що ондансетрон не впливає на здатність керувати механізмами і не чинить седативної дії. Виходячи з фармакології ондансетрону, згубного впливу на таку діяльність не передбачено.

Спосіб застосування та дози.

Нудота та блювання, спричинені хіміотерапією та променевою терапією.

Дорослі

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

Дозу 8 мг (10 мл) приймають за 1-2 години до початку хіміотерапії або променевої терапії, потім дозу 8 мг (10 мл) приймають через 12 годин і продовжують до 5 діб.

Високоеметогенна хіміотерапія

Слід застосовувати препарат у вигляді одноразової дози до 24 мг (30 мл) ондансетрону з 12 мг дексаметазону натрію фосфату перорально, за 1-2 години до хіміотерапії.

Після перших 24 годин рекомендується пероральне застосування препарату протягом максимум до 5 днів після курсу лікування.

Рекомендована доза для перорального застосування становить 8 мг 2 рази на добу.

Діти

Розрахунок дози для дітей віком від 6 місяців та підлітків віком до 17 років

Дозу препарату можна розрахувати за площею поверхні тіла або за масою тіла дитини. Якщо дозу розраховують за масою тіла, загальна добова доза вища порівняно з дозуванням за площею поверхні тіла.

Розрахунок дози згідно з площею поверхні тіла дитини

Ондансетрон слід вводити безпосередньо перед хіміотерапією шляхом одноразової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 5 мг/м², внутрішньовенна доза не повинна перевищувати 8 мг. Через 12 годин можна розпочинати пероральне застосування препарату, яке може тривати ще 5 днів (див. таблицю 1). Загальна добова доза (розподілена на прийоми) не повинна перевищувати дозу для дорослих 32 мг.

Таблиця 1

Розрахунок дози згідно з площею поверхні тіла для дітей віком від 6 місяців та підлітків віком до 17 років

Площа тіла дитини	День 1 ^(а, б)	День 2-6 ^(б)
< 0,6 м ²	5 мг/м ² внутрішньовенно сироп у дозі 2 мг через 12 годин	Сироп у дозі 2 мг кожні 12 годин
≥ 0,6 м ² до ≤ 1,2 м ²	5 мг/м ² внутрішньовенно сироп чи таблетки у дозі 4 мг через 12 годин	Сироп чи таблетки у дозі 4 мг кожні 12 годин
> 1,2 м ²	5 мг/м ² або 8 мг внутрішньовенно сироп чи таблетки у дозі 8 мг через 12 годин	Сироп чи таблетки у дозі 8 мг кожні 12 годин

^а Доза при внутрішньовенному введенні не повинна перевищувати 8 мг.

^б Загальна добова доза не повинна перевищувати дозу для дорослих 32 мг.

Розрахунок дози згідно з масою тіла дитини

Якщо дозу розраховують за масою тіла, загальна добова доза вища порівняно з дозуванням за площею поверхні тіла.

Ондансетрон слід вводити безпосередньо перед хіміотерапією шляхом одноразової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 0,15 мг/кг. Внутрішньовенна доза не повинна 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 (див. таблицю 2). Загальна добова доза (розподілена на прийоми) не повинна перевищувати дозу для дорослих 32 мг.

Таблиця 2

Розрахунок дози згідно з масою тіла для дітей віком від 6 місяців та підлітків віком до 17 років

Маса тіла	День 1 ^(а,б)	День 2-6 ^(б)
≤ 10 кг	До 3 доз 0,15 мг/кг кожні 4 години	Сироп у дозі 2 мг кожні 12 годин
> 10 кг	До 3 доз 0,15 мг/кг кожні 4 години	Сироп чи таблетки у дозі 4 мг кожні 12 годин

а. Внутрішньовенна доза не повинна перевищувати 8 мг.

б. Загальна добова доза не повинна перевищувати дозу для дорослих 32 мг.

Хворі літнього віку

Ондансетрон добре переноситься пацієнтами віком від 65 років. Зміна дозування або частоти введення не потрібна.

Післяопераційні нудота і блювання

Дорослі

16 мг (20 мл) за 1 годину до проведення анестезії.

Для зупинки післяопераційної нудоти та блювання застосовують ондансетрон у формі розчину для ін'єкцій.

Післяопераційні нудота і блювання у дітей віком від 1 місяця та підлітків віком до 17 років

Не проводилось жодних досліджень щодо перорального застосування ондансетрону для профілактики або лікування післяопераційних нудоти та блювання; при цьому показанні рекомендується введення препарату шляхом повільної (не менше 30 секунд) внутрішньовенної ін'єкції.

Немає даних щодо застосування ондансетрону для лікування післяопераційних нудоти і блювання у дітей віком до 2 років.

Хворі літнього віку

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Немає необхідності змінювати режим дозування або шлях введення препарату для пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У пацієнтів з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки кліренс ондансетрону значно знижується, а період напіввиведення зі сироватки крові зростає. Для таких хворих максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 8 мг.

Пацієнти з порушеннями метаболізму спартеїну/дебрисоквіну

Період напіввиведення ондансетрону у пацієнтів із порушеннями метаболізму спартеїну і дебрисоквіну не змінюється. У таких пацієнтів після повторного введення концентрація препарату така ж, як і у хворих з нормальним метаболізмом. Тому зміна дозування або частоти введення не потрібна.

-

Діти.

Розчин ондансетрону для орального застосування призначений для застосування дітям віком від 6 місяців для лікування нудоти та блювання, спричинених хіміотерапією.

Для профілактики чи лікування післяопераційних нудоти і блювання у дітей віком від 1 місяця рекомендовано застосовувати ондансетрон у вигляді розчину для ін'єкцій.

Передозування.

Симптоми.

Даних про передозування ондансетроном недостатньо. У більшості випадків передозування симптоми були схожі на побічні реакції, що виникали у пацієнтів при застосуванні рекомендованих доз (див. розділ «Побічні реакції»). Порушення зору, запор тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія та вазовагальні прояви з транзиторною атріовентрикулярною блокадою II ступеня були зафіксовані при передозуванні. У дітей віком від 12 місяців до 2 років повідомлялося про серотоніновий синдром, що виникав при передозуванні.

Ондансетрон дозозалежно подовжує інтервал QT, тому у випадку передозування рекомендується моніторинг ЕКГ.

Лікування.

Специфічного антидоту для ондансетрону немає, тому у разі передозування необхідно застосовувати симптоматичну та підтримуючу терапію.

Застосування іпекакуани не рекомендується, оскільки клінічна відповідь на її введення може гальмуватися внаслідок антиеметичної дії ондансетрону.

Побічні реакції.

Побічні реакції, наведені нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою 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 ($< 1/10000$). Дуже часті, часті та нечасті побічні реакції були загалом виявлені у клінічних дослідженнях. Рідкі та дуже рідкі побічні реакції в основному були виявлені у післяреєстраційний період.

Профіль побічних реакцій у дітей та підлітків був таким же, як і у дорослих.

З боку імунної системи: рідко – реакції підвищеної чутливості 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)¹; рідко – запаморочення 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 введення².

З боку серця: нечасто – аритмія, біль у грудях (із 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 жару або припливів; нечасто – артеріальна гіпотензія.

З боку дихальної системи та органів грудної порожнини: нечасто – гикавка.

З боку травного тракту: часто – запор; частота невідома – сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – безсимптомне підвищення показників функції печінки.³

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже рідко – токсичні висипання на шкірі, включно з токсичним епідермальним некролізом.

¹У спостереженнях відсутні остаточні дані щодо стійких клінічних наслідків.

²У більшості випадків транзиторна сліпота минала за 20 хвилин. Більшість пацієнтів отримували хіміотерапевтичні засоби, які містять цисплатин. Були зареєстровані деякі випадки скороминущої сліпоти кортикального походження.

³Ці випадки спостерігалися головним чином у хворих, які отримували цисплатин.

-

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 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття флакона препарат зберігати не більше 28 днів.

Упаковка.

По 50 мл у флаконі. По 1 флакону разом із дозуючим пристроєм у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.