

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ОНДАНСЕТРОН
(Ondansetron)

Склад:

діюча речовина: ондансетрон;

1 таблетка містить ондансетрону гідрохлориду дигідрату у перерахуванні на ондансетрон 4 мг або 8 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, магнію стеарат, крохмаль прежелатинізований, титану діоксид (Е 171), гліцерол триацетат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору, верхня та нижня поверхні яких опуклі. На розламі при розгляданні під лупою видно ядро, оточене одним суцільним шаром.

Фармакотерапевтична група. Протиблювальні засоби і препарати, що усувають нудоту. Антагоністи серотонінових 5HT₃-рецепторів. Ондансетрон.

Код АТХ А04А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ондансетрон гідрохлорид – це антагоніст рецепторів серотоніну підтипу 5HT₃. Механізми протиблювальної дії остаточно не встановлені. Відомо, що застосування променевої і цитотоксичної хіміотерапії призводить до вивільнення серотоніну (5HT) з ентерохромафінних клітин тонкого кишечника. Ініціацію блювального рефлексу пов'язують із взаємодією серотоніну з рецепторами 5HT₃, розміщеними на аферентних закінченнях блукаючого нерва. Активація аферентних закінчень блукаючого нерва може спричинити вивільнення серотоніну у центральній нервовій системі з хеморецепторної тригерної зони, розташованої у ділянці дна четвертого шлуночка головного мозку. Вважається, що ондансетрон блокує ініціацію блювального рефлексу на рівні як аферентних закінчень блукаючого нерва, так і рецепторів серотоніну, розташованих у центральних відділах нервової системи.

Ондансетрон проявляє седативну дію, але не спричиняє зміни пролактину у плазмі крові, не знижує психомоторну активність пацієнта.

Що стосується механізмів протиблювальної дії ондансетрону у післяопераційному періоді, то це питання недостатньо вивчене.

Фармакокінетика.

Біодоступність ондансетрону після внутрішнього прийому становить 60 %. В організмі він активно метаболізується, метаболіти виводяться з калом та сечею. Після перорального прийому максимальна концентрація досягається через півтори години. Зв'язок з білками плазми крові становить близько 73 %. Більша частина введеної дози метаболізується у печінці.

Період напіввиведення – 3-4 години; в осіб літнього віку – до 6-8 годин. Менше 10 % активної речовини виводиться із сечею у незмінному вигляді.

Дані дослідження метаболізму ондансетрону *in vitro* свідчать, що він є субстратом ферментів системи цитохрому P450 печінки людини, включаючи CYP1A2, CYP2D6 і CYP3A4. Метаболізм ондансетрону здійснюється частіше ферментом CYP3A4. Оскільки метаболізм ондансетрону може здійснюватися кількома ферментами системи цитохрому P450, то при недостатності одного з ферментів сумарний кліренс ондансетрону суттєво не змінюється, оскільки недостача одного з ферментів буде компенсована іншими ферментами системи метаболізму.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нудота та блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією, променевою терапією. Профілактика нудоти та блювання у післяопераційному періоді.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату та до інших селективних антагоністів 5HT₃-рецепторів серотоніну.

Тяжкі порушення функції печінки, хірургічні операції на черевній порожнині.

Застосування ондансетрону разом з апоморфіном протипоказане, оскільки при їх сумісному застосуванні спостерігалися випадки сильної артеріальної гіпотензії та втрати свідомості.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальні дослідження показали, що ондансетрон не взаємодіє з алкоголем, темазепамом, фуросемідом, трамаолом 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 або вплив на загальний кліренс креатиніну буде незначним, проте незважаючи на різноманітність метаболічних ферментів, у пацієнтів, які отримували індуктори CYP3A4 (тобто фенітоїн, карбамазепін та рифампіцин), відзначено збільшення кліренсу ондансетрону, прийнятого перорально, та зниження у плазмі крові його концентрації.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QTc. У разі одночасного застосування ондансетрону з іншими препаратами, які подовжують інтервал QTc, потрібно ретельно зважити очікуваний терапевтичний ефект та потенційний ризик.

У нижчеазначеному списку представлено лікарські засоби, пов'язані з пролонгацією QTc інтервалу та/або тріпотінням/мерехтінням шлуночків («*torsade de pointes*»). Серед лікарських засобів перерахованих фармакологічних класів не обов'язково всі препарати пов'язані з подовженням інтервалу QTc та/або «*torsade de pointes*»:

- клас IA, антиаритмічні (хінідин, прокаїнамід, дизопірамід);
- клас III, антиаритмічні (аміодарон, соталол, ібутилід, дронедаарон);
- клас IC, антиаритмічні (флекаїнід, пропafenон);
- протиблювальні (доласетрон, дроперидол, хлорпромазин, прохлорперазин);
- інгібітори тирозинкінази (вандетаніб, сунітиніб, нілотиніб, лапатиніб);
- антипсихотичні препарати (хлорпромазин, пімозид, галоперидол, зипразидон);
- антидепресанти (циталопрам, флуоксетин, венлафаксин, трициклічні/тетрациклічні антидепресанти, такі як амітриптилін, іміпрамін, мапротилін);
- опіоїди (метадон);
- домперидон;
- макролідні антибіотики та аналоги (еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, такролімус);
- антибіотики класу хінолонів (моксифлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин);
- протималярійні (хінін, хлорохін);
- азольні протигрибкові препарати (кетоконазол, флуконазол, вориконазол);
- інгібітори гістондеацетилази (вориностат);
- агоністи β_2 -адренорецепторів (сальметерол, формотерол).

Препарати, що спричиняють порушення балансу електролітів. Слід уникати одночасного застосування ондансетрону з препаратами, які можуть порушити баланс електролітів. Приклади таких лікарських засобів:

- петльові, тіазидні та тіазидоподібні діуретики;

- проносні засоби та клізми;
- амфотерицин В;
- високі дози кортикостероїдів.

Наведені вище списки потенційно взаємодіючих препаратів не є вичерпними. Необхідно слідкувати за сучасними джерелами інформації для виявлення нових лікарських засобів, які подовжують інтервал QTc або спричиняють електролітні порушення.

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

Апоморфін. Застосування ондансетрону разом з апоморфіну гідрохлоридом протипоказане, оскільки спостерігалися випадки сильної гіпотензії та втрати свідомості під час сумісного застосування (див. розділ «Протипоказання»).

Серотонінергічні препарати. Як і у разі застосування інших серотонінергічних агентів, серотоніновий синдром, потенційно небезпечний для життя стан, може виникнути при застосуванні протиблювального антагоніста рецепторів серотоніну 5HT₃, при поєднанні з іншими препаратами, які можуть впливати на систему серотонінергічних нейромедіаторів (включаючи триптани, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗСН), літій, сибутрамін, фентаніл та його аналоги, декстрометорфан, трамадол, тапентадол, меперидин, метадон та пертазоцин або звіробій (*Hypericum perforatum*)), а також з препаратами, які знижують метаболізм серотоніну (такі як інгібітори MAO, включаючи лінезолід (антибіотик, який є оборотним неселективним інгібітором MAO) та метиленовий синій) (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Ондансетрон неефективний для попередження нудоти і блювання при захитуванні.

Є досвід перехресної гіперчутливості до різних антагоністів рецепторів 5HT₃. Тому при наявності гіперчутливості до одного з антагоністів рецепторів 5HT₃ аналогічна реакція до інших антагоністів може бути більш виражена внаслідок перехресних реакцій. У разі наявності навіть слабкої реакції гіперчутливості до одного з препаратів антагоністів 5HT₃-рецепторів не рекомендується його змінювати на інший, враховуючи можливість посилення реакції гіперчутливості.

Рідко при застосуванні ондансетрону спостерігаються тимчасові зміни ЕКГ, включаючи подовження інтервалу QT, залежно від дози та швидкості інфузії. За даними постмаркетингового спостереження, повідомляди про випадки тріпотіння/мерехтіння шлуночків («*torsade de pointes*») при застосуванні ондансетрону, тому слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам, які мають або у яких може розвинутися подовження інтервалу QT. Випадки «*torsade de pointes*» можуть бути безсимптомними або супроводжуватися запамороченням, прискореним серцебиттям, непритомністю або судомами; цей стан може прогресувати до фібриляції шлуночків і раптової серцевої смерті.

Слід уникати застосування ондансетрону пацієнтам з вродженим синдромом подовження QT. Ондансетрон слід застосовувати з обережністю для лікування пацієнтів із порушеннями

серцевого ритму або провідності, пацієнтам, яким застосовують протиаритмічні препарати або β -блокатори та які мають або у яких може розвинутися подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів з порушенням електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю, брадиаритміями або пацієнтів, які лікуються іншими препаратами, що можуть спричиняти подовження інтервалу QT або порушення електролітного балансу. Перед початком застосування слід скорегувати гіпокаліємію та гіпомагніємію.

Приклади факторів ризику розвитку тріпотіння/мерехтіння шлуночків: жіноча стать; вік від 65 років; базове подовження інтервалу QT/QTc; наявність генетичних порушень іонних каналів серця або регуляторних білків; наявність у сімейному анамнезі раптової серцевої смерті у віці до 50 років; захворювання серця (ішемія міокарда або інфаркт, гіпертрофії лівого шлуночка, кардіоміопатія, хвороби системи провідності); наявність аритмій (особливо шлуночкових аритмій, фібриляції передсердь); брадикардія (менше 50 ударів/хв); гострі неврологічні розлади (внутрішньочерепні або субарахноїдальні крововиливи, інсульт, внутрішньочерепна травма); незбалансованість харчування (розлади харчової поведінки, екстремальні дієти); цукровий діабет; вегетативна нейропатія.

Після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів був описаний серотоніновий синдром, що включає такі симптоми: зміни психічного стану (збудження, галюцинації, кома), вегетативна нестабільність (тахікардія, лабільний артеріальний тиск, гіпертермія), нервово-м'язові аберації (гіперрефлексія, порушення координації), шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея). При виникненні серотонінового синдрому лікування ондансетроном слід припинити та розпочати симптоматичне лікування. Якщо одночасне лікування ондансетроном та іншими серотонінергічними препаратами клінічно обґрунтовано, рекомендується відповідний нагляд за станом пацієнта (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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.

Ондансетрон не впливає на систему цитохрому P450, але застосування інших препаратів, здатних впливати на активність цих ферментів, може призвести до зміни кліренсу та періоду напіввиведення ондансетрону.

Ондансетрон збільшує час транзиту через товстий кишечник, тому при наявності навіть слабких ознак кишкової непрохідності потрібен постійний нагляд за хворим, який отримує ондансетрон.

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

Оскільки до складу таблеток входять вуглеводи, у тому числі лактоза, пацієнтам з порушенням толерантності до вуглеводів, з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, лактазна недостатність або глюкозо-галактозна мальабсорбція, не можна приймати препарат.

Застосування у період вагітності або період годування груддю.

Контрацепція.

Якщо ондансетрон застосовують жінкам дітородного віку, потрібно розглянути питання про використання контрацепції.

Вагітність

На підставі результатів проведених епідеміологічних досліджень, припускають, що ондансетрон може спричиняти вади щелепно-лицьової ділянки у разі застосування протягом першого триместру вагітності. В одному з когортних досліджень, що включало 1,8 мільйона вагітностей, застосування ондансетрону в першому триместрі було пов'язано з підвищеним ризиком розщеплення піднебіння [3 додаткові випадки на 10 000 жінок, які отримували препарат; 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 на репродуктивну функцію.

Ондансетрон не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності.

Годування груддю

Невідомо, чи проникає ондансетрон у грудне молоко, тому годування груддю у період лікування слід припинити.

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

Враховуючи можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи, пацієнтам під час лікування препаратом рекомендується утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати внутрішньо.

Вибір режиму дозування визначається вираженістю еметогенної дії протипухлинної терапії та встановлюється індивідуально.

Помірна еметогенна хіміотерапія та променева терапія.

Дорослим призначати 8 мг за 1-2 години до проведення лікування з наступним прийомом 8 мг кожні 12 годин. Для профілактики відстроченої або тривалої нудоти та блювання у наступні дні – по 8 мг 2 рази на добу протягом усього курсу хіміотерапії, а також 5 днів після її завершення. При виборі дози необхідно враховувати тяжкість блювання. При частковому опроміненні високими дозами абдомінальної ділянки призначати по 8 мг кожні 8 годин.

Препарат приймати протягом усього курсу хіміо- та променевої терапії, а також 1-2 дні (при необхідності 3-5 днів) після її закінчення.

Високоеметогенна хіміотерапія.

Дорослим внутрішньо призначати 24 мг ондансетрону (одночасно з дексаметазону фосфатом) за 1-2 години до початку хіміотерапії. Для профілактики відстроченого блювання у наступні дні – по 8 мг 2 рази на добу протягом усього курсу хіміотерапії, а також 5 днів після її завершення.

Діти. У даній лікарській формі препарат не застосовувати дітям віком до 4 років.

Безпосередньо перед хіміотерапією призначати ондансетрон (розчин для ін'єкцій) у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції.

Пероральне застосування розпочинати через 12 годин по 4 мг кожні наступні 12 годин і продовжувати до 5 днів. Загальна добова доза ондансетрону не має перевищувати 32 мг.

Післяопераційна нудота і блювання.

Дорослим для запобігання післяопераційної нудоти та блювання препарат можна призначати внутрішньо по 16 мг за 1 годину до початку проведення анестезії. Максимальна добова доза ондансетрону становить 32 мг.

Діти. При даному показанні рекомендується застосовувати ондансетрон у вигляді розчину для ін'єкцій.

Для всіх видів терапії.

Хворі літнього віку.

Немає необхідності змінювати дозу препарату пацієнтам віком від 65 років.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Немає необхідності у зміні режиму дозування або шляху призначення препарату пацієнтам із порушенням функції нирок.

Пацієнти з помірною печінковою недостатністю.

У пацієнтів із помірними порушеннями 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 із порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну.

Період напіввиведення ондансетрону у пацієнтів із незміненим метаболізмом спартеїну і дебрисоквіну не змінюється. У таких пацієнтів повторне застосування призводить до такої ж самої концентрації препарату, що й у хворих з неущодженим метаболізмом. Тому немає потреби у зміні режиму дозування для цієї групи пацієнтів.

Діти.

Дітям віком до 4 років препарат у даній лікарській формі не застосовувати.

Передозування.

На даний час існує мало інформації про передозування ондансетрону. У більшості випадків симптоми схожі на ті, що описані у пацієнтів, яким вводили рекомендовані дози.

Симптоми. У одного пацієнта після разового внутрішньовенного введення 72 мг ондансетрону розвинулась раптова сліпота (амавроз) тривалістю 2-3 хвилини у поєднанні з вираженим запором. У другого пацієнта після перорального прийому 48 мг ондансетрону розвинулась гіпотензія (та втрата свідомості). Після 4-хвилинної інфузії 32 мг ондансетрону спостерігався вазовагальний епізод із транзиторною блокадою серця другого ступеня. Нервово-м'язові порушення, вегетативна нестабільність, сонливість та короткі генералізовані тоніко-клонічні судоми (які минули після застосування бензодіазепіну) спостерігались у однорічної дитини, яка проковтнула 7 або 8 таблеток ондансетрону по 8 мг (доза приблизно у 40 разів вища, ніж рекомендована для дітей (0,1-0,15 мг/кг)). У всіх випадках ці явища повністю минали.

Лікування: відміна препарату, симптоматична та підтримуюча терапія. Застосування іпекакуани для лікування передозування ондансетрону не рекомендується, оскільки її дія не може виявитися через антиеметичний вплив ондансетрону. Специфічного антидоту немає.

Подальше ведення пацієнтів слід проводити за клінічними показаннями або, у разі можливості, згідно з рекомендаціями національного центру щодо отруєнь.

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

Є повідомлення про випадки серотонінового синдрому у дітей молодшого віку після перорального передозування.

Побічні реакції.

Побічні реакції, інформацію про які наведено нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою їх виникнення: 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 ($< 1/10000$).

У клінічних дослідженнях було встановлено, що найчастішими побічними реакціями були: головний біль (11 %), запор (4 %), відчуття тепла або припливи (< 1 %).

З боку імунної системи.

Рідко: алергічні реакції негайного типу, в окремих випадках тяжкі, включаючи анафілаксію, бронхоспазм, кропив'янку та ангіоневротичний набряк.

З боку центральної 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 під час швидкого внутрішньовенного введення препарату; пригнічення центральної нервової системи, парестезії.

З боку органів зору.

Рідко: скороминущі порушення зору (помутніння в очах), мінуща сліпота, головним чином під час внутрішньовенного застосування.

З боку серцево-судинної системи.

Нечасто: аритмії, біль у ділянці серця (з депресією сегмента ST або без неї), брадикардія, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, тахікардія, непритомність.

Часто: відчуття тепла, припливи.

З боку дихальної системи та органів грудної клітки.

Нечасто: гикавка, кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: запор, діарея, сухість у роті, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи.

Нечасто: безсимптомне підвищення показників функції печінки, порушення функції печінки.

Загальні порушення: слабкість, непритомність. Ці випадки спостерігаються головним чином у пацієнтів, які отримують хіміотерапевтичні препарати, що містять цисплатин.

Метаболізм.

Приблизно у 5 % пацієнтів було короткочасне підвищення більш ніж у два рази від верхньої межі норми SGOT і SGPT. Невідомо, чи пов'язане це збільшення з дозою або тривалістю терапії.

Повідомляли про печінкову недостатність і летальний наслідок у пацієнтів, хворих на рак, які отримували одночасно кілька препаратів, у тому числі потенційно гепатотоксичну цитотоксичну хіміотерапію та антибіотики. Етіологія печінкової недостатності у цих випадках залишається неясною. Були також рідкісні повідомлення про гіпокаліємію.

Побічні реакції за даними післяреєстраційного спостереження.

Профіль побічних реакцій у дітей і підлітків можна було порівняти з таким у дорослих.

З боку імунної системи.

Рідко: реакції гіперчутливості, іноді тяжкі (набряк гортані, хрипле дихання, ларингоспазм і кардіопульмональний шок/зупинка серця).

З боку серцево-судинної системи.

Нечасто: інфаркт міокарда (<0,01 %), стенокардія, біль у грудях з або без депресії ST сегмента, аритмії (у тому числі шлуночкова або надшлуночкова тахікардія, передчасні шлуночкові скорочення і фібриляція передсердь), електрокардіографічні зміни (в тому числі і другий ступінь блокади серця), серцебиття і непритомність.

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

Рідко і переважно при внутрішньовенному застосуванні ондансетрону, повідомляли про мінущі

зміни на ЕКГ, включаючи подовження інтервалу QT, випадки тріпотіння/мерехтіння шлуночків, фібриляцію шлуночків, зупинку серця і раптовий летальний наслідок.

З боку органів зору.

Рідко повідомляли про випадки скороминущої сліпоти, як правило, у межах рекомендованого діапазону дозування і переважно під час внутрішньовенного введення. У більшості випадків сліпота минала протягом 20 хвилин.

З боку гепатобіліарної системи.

Безсимптомне підвищення показників функції печінки.

З боку центральної нервової системи.

Минуще запаморочення (<0,1 %) в основному під час або після завершення внутрішньовенної інфузії ондансетрону.

Нечасто (<1 %) повідомляли про екстрапірамідні реакції, включаючи окулогірний криз/ дистонічні реакції (дискінезія орально-лицьова, опістотонус, тремор), рухові розлади та дискінезії без стійких клінічних наслідків.

Серотоніновий синдром був відзначений при застосуванні 5-НТЗ-антагоністів рецепторів (включаючи ондансетрону гідрохлорид) у поєднанні з іншими серотонінергічними препаратами та/або нейролептиками.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже рідко: бульозні реакції шкіри і слизових оболонок, у тому числі летальні, зокрема токсичні шкірні висипання, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Про ці реакції повідомляли у пацієнтів, які застосовують і інші лікарські засоби.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.