Склад

діюча речовина: ондансетрон;

1мл сиропу містить: ондансетрону гідрохлориду дигітрату - 1мг, що еквівалентно ондансетрону - 0,8мг;

5 мл сиропу містить: ондансетрону 4 мг (у формі гідрохлориду дигідрату);

Допоміжні речовини: кислота лимонна; натрію цитрат, дигідрат; натрію бензоат (Е 211); сорбіту розчин 70% (Е 420); ароматизатор полуничний; вода очищена.

Лікарська форма

Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група

Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту. Антагоністи рецепторів серотоніну ($5HT_3$). Код АТХ А04А А01.

Фармакодинаміка

Ондансетрон – сильнодіючий високоселективний антагоніст $5HT_3$ (серотонінових) рецепторів. Препарат попереджує або усуває нудоту і блювання, що спричиняються цитотоксичною хіміотерапією та/або променевою терапією, а також післяопераційні нудоту і блювання. Механізм дії ондансетрону до кінця не з`ясований. При проведенні променевої терапії та застосуванні цитостатичних препаратів в тонкому кишечнику відбувається вивільнення серотоніну (5НТ) і збудження закінчень аферентних волокон блукаючого нерва шляхом активації $5HT_3$-рецепторів, що запускає периферичний механізм реалізації блювотного рефлексу. Ондансетрон блокує ініціацію цього рефлексу. Активація аферентних закінчень блукаючого нерва, в свою чергу, може викликати викид 5НТ в задньому полі дна четвертого шлуночка (area postxema), і це може запускати центральний механізм блювотного рефлексу. Таким чином, пригнічення ондансетроном хіміо- та радіоіндукованих нудоти і блювання, ймовірно, здійснюється завдяки антагоністичному впливу на $5HT_3$-рецептори нейронів, розташованих як на периферії, так і в центральній нервовій системі. Ондансетрон не впливає на концентрацію пролактину в плазмі крові. Препарат не зменшує психомоторної активності пацієнта і не чинить седативного ефекту.

Фармакокінетика

Фармакокінетичні параметри ондансетрону не змінюються при його багаторазовому застосуванні.

Всмоктування.

Ондансетрон повністю всмоктується в шлунково-кишковому тракті після прийому всередину і піддається метаболізму при «першому проходженні» через печінку. Максимальна концентрація в плазмі досягається приблизно через 1,5 години після прийому. При застосуванні препарату Зетрон внутрішньо у дозах понад 8 мг вміст ондансетрону в крові збільшується непропорційно, оскільки в такому разі може зменшуватися його метаболізм при «першому проходженні» через печінку. Середня біодоступність у здорових добровольців чоловічої статі після прийому однієї таблетки 8 мг становила приблизно 55-60 %. Біодоступність дещо збільшується при одночасному прийомі препарату з їжею, але не змінюється при прийомі з антацидами.

Розподіл.

Ондансетрон має помірний ступінь зв'язування з білками плазми крові (70-76 %). Розподіл ондансетрону однаковий при прийомі всередину, внутрішньом'язовому та внутрішньовенному введенні у дорослих, подібно до об'єму розподілу в стані рівноваги.

Метаболізм.

Ондансетрон метаболізується, головним чином, в печінці за участю декількох ферментних систем. Відсутність ізоферменту CYP2D6 (поліморфізм спартеїно - дебризохінового типу) не впливає на фармакокінетику ондансетрону.

Виведення.

Ондансетрон виводиться із системного кровотоку в основному за допомогою метаболізму в печінці. Менше 5 % абсорбованої дози виводиться в незміненому вигляді нирками. Розподіл ондансетрону при прийомі всередину, внутрішньом'язовому або внутрішньовенному введенні подібний до періоду напіввиведення і становить близько 3 годин.

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 в порівнянні 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 всередину 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 в порівнянні з показниками у дітей.

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок.

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

Пацієнти з порушенням функції печінки.

У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки різко знижується системний кліренс ондансетрону зі збільшенням періоду напіввиведення до 15-32 годин, і біодоступність при прийомі всередину досягає 100 % внаслідок зниження пресистемного метаболізму.

Показання

Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією та променевою терапією.

Профілактика післяопераційних нудоти і блювання.

Для лікування післяопераційних нудоти і блювання застосовувати Зетрон, розчин для ін’єкцій.

Протипоказання

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Ондансетрон не прискорює і не гальмує метаболізм інших препаратів при одночасному застосуванні. Спеціальні дослідження показали, що ондансетрон не взаємодіє з алкоголем, темазепамом, фуросемідом, алфентанілом, трамадолом, морфіном, лігнокаїном, тіопенталом або пропофолом. Ондансетрон метаболізується різними ферментами цитохромому Р450 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 креатиніну або такий вплив 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»).

Апоморфін

Застосування ондансетрону разом з апоморфіну гідрохлоридом протипоказане, оскільки спостерігалися випадки сильної артеріальної 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.

Трамадол

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

Застосування Зетрону з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, може спричинити додаткове подовження цього інтервалу. Сумісне застосування ондансетрону з кардіотоксичними лікарськими засобами (наприклад антрациклінами) збільшує ризик виникнення аритмій (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування

При лікуванні пацієнтів із проявами гіперчутливості до інших селективних антагоністів $5HT_3$-рецепторів спостерігалися реакції гіперчутливості.

Ондансетрон у дозозалежній формі подовжує інтервал QT (див. розділ «Фармакологічні властивості»). За даними післямаркетингового спостереження, були випадки тремтіння/мерехтіння шлуночків (torsade de pointes) при застосуванні ондансетрону. Слід уникати застосування ондансетрону пацієнтами із вродженим синдромом подовження QT. Ондансетрон слід застосовувати з обережністю для лікування пацієнтів, які мають або у яких може розвинутись 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. Перед початком застосування слід скорегувати гіпокаліємію та гіпомагніємію.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечнику, потрібний ретельний нагляд за пацієнтами з ознаками непрохідності кишечнику під час застосування Зетрону.

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

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, але слід мати на увазі профіль побічних дій препарату при вирішенні питання про здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Застосування у період вагітності або годування груддю

Безпека застосування Зетрону у період вагітності для людини не встановлена. Під час експериментальних досліджень на тваринах ондансетрон не порушував розвиток ембріона або плода і не впливав на перебіг вагітності, пери- та постнатальний розвиток. Проте, оскільки дослідження на тваринах не завжди прогностичні для людини, Зетрон не рекомендується застосовувати у період вагітності.

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

Спосіб застосування та дози

Нудота і блювання при хіміотерапії або променевій терапії.

Вибір режиму дозування визначається еметогенністю протипухлинної терапії.

Дорослі

8 мг ондансетрону (10 мл сиропу) за 1-2 години до початку проведення хіміотерапії або променевої терапії з наступним прийомом 8 мг кожні 12 годин протягом не більше 5 днів. При високоеметогенній хіміотерапії разова доза становить 24 мг (30 мл сиропу) одночасно з дексаметазоном внутрішньо в дозі 12 мг за 1-2 години до початку проведення хіміотерапії.

Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується застосування сиропу Зетрон в дозі 8 мг (10 мл) 2 рази на добу протягом не більше 5 днів.

Діти віком від 6 місяців

Нудота та блювання викликані хіміотерапією.

Доза препарату Зетрон для дітей віком від 6 місяців до 17 років розраховується за площею поверхні або за масою тіла.

За площею поверхні тіла

Безпосередньо перед хіміотерапією призначають ондансетрон (розчин для ін’єкцій) у вигляді одноразової внутрішньовенної ін’єкції у дозі 5 мг/м^2; внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг. Загальна добова доза ондансетрону не повинна перевищувати 32 мг. Пероральне застосування ондансетрону розпочинають через 12 годин і продовжують до 5 днів.

Таблиця 1

Площа поверхні тіла	День 1	День 2-6
< 0,6 м^2	5 мг/м^2 внутрішньовенно, потім 2,5 мл сиропу (2 мг) через 12 годин	2,5 мл сиропу (2 мг ондансетрону) кожні 12 годин
≥ 0,6 м^2 та ≤ 1,2 м^2	5 мг/м^2 внутрішньовенно, потім 5 мл сиропу (4 мг) через 12 годин	5 мл сиропу (4 мг ондансетрону) кожні 12 годин
> 1,2 м^2	5 мг/м^2 внутрішньовенно або 8 мг внутрішньовенно, потім 10 мл сиропу (8 мг) через 12 годин	10 мл сиропу (8 мг ондансетрону) кожні 12 годин

За масою тіла

Безпосередньо перед хіміотерапією призначають ондансетрон (розчин для ін’єкцій) у вигляді одноразової внутрішньовенної ін’єкції у дозі 0,15 мг/кг маси тіла; внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг. У подальшому можливе введення двох внутрішньовенних ін’єкцій з інтервалом 4 години. Загальна добова доза ондансетрону не повинна перевищувати 32 мг. Пероральне застосування розпочинають через 12 годин і продовжують до 5 днів.

Таблиця 2

Маса тіла	День 1	День 2-6
≤ 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг кожні 4 години внутрішньовенно	2,5 мл сиропу (2 мг ондансетрону) кожні 12 годин
> 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг кожні 4 години внутрішньовенно	5 мл сиропу (4 мг ондансетрону) кожні 12 годин

Пацієнти літнього віку

Коригувати дозу або частому застосування препарату Зетрон для пацієнтів літнього віку не потрібно.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Коригувати добову дозу, частоту застосовування або шлях введення ондансетрону не потрібно.

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів з порушеннями функції печінки помірного і тяжкого ступеня кліренс ондансетрону суттєво знижений, період напіввиведення збільшений. Для таких пацієнтів добова доза препарату не повинна перевищувати 8 мг (10 мг сиропу).

Пацієнти з повільним метаболізмом спартеїну/дебризохіну

У пацієнтів з повільним метаболізмом спартеїну/дебризохіну період напіввиведення ондансетрону не змінюється. Отже, при повторному введенні таким пацієнтам ондансетрону його концентрація в плазмі крові не буде відрізнятися від такої у загальній популяції. Тому корекції добової дози або частоти застосування ондансетрону в цьому випадку не потрібно.

Нудота і блювання в післяопераційному періоді

Дорослі

Для запобігання нудоті і блюванню в післяопераційному періоді рекомендується прийом 16 мг препарату Зетрону (20 мл сиропу) внутрішньо за 1 год до проведення анестезії. Для купірування післяопераційної нудоти та блювання застосовується препарат Зетрон у формі розчину для ін'єкцій.

Діти віком від 6 місяців до 17 років

При цьому показанні рекомендується застосовувати ондансетрон у вигляді розчину для ін’єкцій.

Пацієнти літнього віку

Існує обмежений досвід застосування ондансетрону для профілактики і лікування післяопераційної нудоти і блювання у пацієнтів літнього віку, однак ондансетрон добре переносився пацієнтами віком від 65 років, які отримували хіміотерапію.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Коригувати добову дозу, частоту застосування або шляху введення ондансетрону не потрібно.

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів з порушеннями функції печінки помірного та тяжкого ступеня кліренс ондансетрону суттєво знижений, період напіввиведення збільшений. Добова доза препарату не повинна перевищувати 8 мг (10 мг сиропу).

Пацієнти з повільним метаболізмом спартеїну/дебризохіну

У пацієнтів з повільним метаболізмом спартеїну дебризохіну період напіввиведення ондансетрону не змінюється. Отже, при повторному введенні таким пацієнтам ондансетрону його концентрація в плазмі не відрізнятиметься від такої у загальній популяції. Тому корекції добової дози або частоти застосування ондансетрону в цьому випадку не потрібно.

Діти

Препарат призначений для застосування дітям віком від 6 місяців (при хіміотерапії).

Відсутні дані досліджень застосування перорального ондансетрону дітям для профілактики і лікування післяопераційних нудоти та блювання. Дітям віком від 1місяця у такому випадку слід розглядати ін’єкційні форми препарату.

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 разі передозування рекомендується проведення ЕКГ-моніторингу.

При передозуванні спостерігалися такі прояви, як зорові розлади, запор тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія, вазовагальні прояви із транзиторною AV блокадою II ступеня. У всіх випадках ці явища повністю минали.

Специфічного антидоту не існує, тому у разі передозування необхідно застосовувати симптоматичну та підтримуючі терапію.

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

Побічні реакції

Побічні реакції, інформацію про які наведено нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою її виникнення. За частотою виникнення розподілена на такі категорії: дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100 та <1/10), нечасто (≥1/1000 та <1/100), рідко (≥1/10000 та <1/1000), дуже рідко (<1/10000).

З боку імунної системи: рідко: реакції гіперчутливості негайного типу (кропив'янка, бронхоспазм, ларингоспазм, ангіоневротичний набряк), у ряді випадків тяжкого ступеня, включаючи анафілаксію.

З боку нервової системи: дуже часто: головний біль;

нечасто:судоми, рухові розлади, включаючи екстрапірамідні симптоми, такі як дистонія, окулогирний криз (судоми погляду) і дискінезія без стійких клінічних наслідків.

З боку органів зору: рідко: розлади зору, які минають (затуманений зір), головним чином, під час внутрішньовенного введення ондансетрону, транзиторна сліпота, головним чином, під час внутрішньовенного введення;

дуже рідко: у більшості випадків сліпота минала протягом 20 хв. Більшість пацієнтів отримували хіміотерапевтичні препарати, які містили цисплатин. У деяких випадках транзиторна сліпота була кортикального ґенезу.

З боку серцево-судинної системи: нечасто: аритмія, біль у грудній клітці, який супроводжується або не супроводжується зниженням сегмента ST, брадикардія;

рідко:подовження інтервалу QT (включаючи шлуночкову тахікардію по типу «пірует»).

З боку судин: часто:відчуття жару або припливи;

нечасто: зниження артеріального тиску.

З боку дихальної системи: нечасто: гикавка.

З боку травного тракту: часто: закреп.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто: безсимптомне підвищення активності печінкових ферментів (АЛТ та АСТ) (в основному, спостерігалося у пацієнтів, яким призначали хіміотерапією цисплатином).

З боку шкіри і підшкірної клітки: дуже рідко:токсичний шкірний висип, включаючи токсичний епідермальний некроліз.

Термін придатності

3 роки.

Умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 25°С.

Не заморожувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка

Флакони по 50 мл, 1 флакон з мірною ложкою у картонній коробці.

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

РАФАРМ С.А..

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

Тесі Пусі-Хатзі Агіу Лука, Пеанія (Аттика), індекс 19002, п/с 37, Греція.

Джерело інструкції

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — Державного реєстру

лікарських засобів України.