

Склад

діюча речовина: ондансетрон;

1 мл розчину містить 0,002 г ондансетрону (у вигляді ондансетрону гідрохлориду дигідрату);

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, практично не містить механічних домішок.

Фармакотерапевтична група

Протиблювальні засоби та препарати, що усувають нудоту. Антагоністи рецепторів серотоніну (5HT₃). Ондансетрон. Код АТХ А04А А01.

Фармакологічні властивості

Фармакодинаміка.

Ондансетрон – сильнодіючий високоселективний антагоніст 5HT₃ (серотонінових) рецепторів. Препарат попереджує або усуває нудоту і блювання, що спричиняються цитотоксичною хімотерапією та/або променевою терапією, а також післяопераційні нудоту і блювання. Механізм дії ондансетрону до кінця не з'ясований. Можливо, препарат блокує виникнення блювального рефлексу, проявляючи антагоністичну дію відносно 5HT₃-рецепторів, які локалізуються у нейронах як периферичної, так і центральної нервової системи. Препарат не зменшує психомоторної активності пацієнта і не чинить седативного ефекту.

Фармакокінетика.

При внутрішньом'язовому введенні максимальна 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 хворих літнього віку – 5 годин). Зв'язування з білками плазми – 70-76%.

У пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну 15-60 мл/хв) зменшується 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 із нирковою недостатністю тяжкого ступеня, які знаходяться на хронічному гемодіалізі (дослідження проводили у перерві між сеансами гемодіалізу). У пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю тяжкого ступеня системний кліренс ондансетрону помітно зменшується зі збільшенням періоду напіввиведення (15-32 годин).

Показання

Нудота і блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією та променевою терапією.

Профілактика та лікування післяопераційних нудоти і блювання.

Протипоказання

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

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії

Ондансетрон не прискорює і не гальмує метаболізм інших препаратів при одночасному з ним застосуванні. Спеціальні дослідження показали, що ондансетрон не взаємодіє з алкоголем, темазепамом, фуросемідом, алфентанілом, трамаadolом, морфіном, лігнокаїном, 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 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»).

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, СИЗЗС та ІЗЗСН).

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 (СИЗЗС) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) (див. розділ «Особливості застосування»).

Трамадол.

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

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

Особливості щодо 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 були повідомлення про випадки тремтіння/мерехтіння шлуночків (*Torsade de Pointes*) при застосуванні ондансетрону. Слід уникати застосування ондансетрону у пацієнтів з 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, брадиаритміями 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 відповідний контроль за пацієнтом.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечника, потрібен ретельний нагляд за пацієнтами з ознаками підгострої непрохідності кишечника під час застосування Ондансетрону.

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.

Одна ін'єкція лікарського засобу містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто є фактично безнатрієвою.

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 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку.

Жінки дітородного віку, що отримують ондансетрон, повинні розглянути питання про використання контрацепції.

Вагітність. На підставі проведених епідеміологічних досліджень, підозрюється, що ондансетрон спричиняє вади щелепно-лицьової області 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% 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 рекомендується застосовувати протягом першого триместру вагітності. Годування груддю.

Експериментальні дослідження показали, що ондансетрон проникає у грудне молоко тварин. У разі необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю.

Інформація щодо впливу ондансетрону на фертильність у людини відсутня.

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 роботу з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози

Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією та променевою терапією.

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

Дорослі.

Еметогенна хіміотерапія та променева терапія.

Рекомендована внутрішньовенна або внутрішньом'язова доза Ондансетрону – 8 мг у вигляді повільної ін'єкції впродовж не менше ніж 30 секунд, безпосередньо перед лікуванням.

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

Високоеметогенна хіміотерапія (наприклад високі дози цисплатину).

Ондансетрон можна призначати у вигляді одноразової дози 8 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово безпосередньо перед хіміотерапією. Дози понад 8 мг (до 16 мг) можна застосовувати лише у вигляді внутрішньовенної інфузії на 50-100 мл 0,9% розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. нижче); інфузія має тривати не менше 15 хвилин. Одноразову дозу понад 16 мг застосовувати не можна (див. розділ «Особливості застосування»).

Для високоеметогенної хіміотерапії 8 мг Ондансетрону або меншу дозу не потрібно розводити та можна вводити шляхом повільної внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції (не менше 30 секунд) безпосередньо перед хіміотерапією з подальшим дворазовим внутрішньовенним або внутрішньом'язовим введенням 8 мг через 2 та 4 години або постійною інфузією 1 мг/годину протягом 24 годин.

Ефективність Ондансетрону 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 або ректальне застосування препарату.

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

У педіатричній практиці Ондансетрон слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії в 25-50 мл 0,9% розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. нижче «Інструкції для застосування») протягом не менше 15 хвилин.

Дозу препарату можна розрахувати 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.

Для пацієнтів віком від 65 до 74 років початкова доза ондансетрону становить 8 мг або 16 мг, вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин, яку можна продовжити введенням двох доз по 8 мг протягом 15 хвилин з інтервалом між інфузіями не менше 4 годин.

У пацієнтів 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 двома дозами по 8 мг, вводити шляхом інфузії протягом 15 хвилин з інтервалом між інфузіями не менше 4 годин.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

Пацієнти з печінковою недостатністю.

У пацієнтів з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки кліренс ондансетрону значно знижується, а період напіввиведення із сироватки крові – зростає. Для таких хворих 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 самої концентрації препарату, що й у хворих із непорушеним метаболізмом. Тому зміна дозування або частоти введення не потрібна.

Післяопераційні нудота і блювання.

Дорослі.

Для профілактики післяопераційних нудоти і блювання рекомендована доза Ондансетрону становить 4 мг у вигляді одноразової внутрішньом'язової або повільної внутрішньовенної ін'єкції під час введення у наркоз.

Для лікування післяопераційних нудоти і блювання рекомендована разова доза Ондансетрону становить 4 мг у вигляді внутрішньом'язової або повільної внутрішньовенної ін'єкції.

Діти та підлітки (віком від 1 місяця до 17 років).

Для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання у дітей, яких оперують під загальною анестезією, Ондансетрон можна вводити у дозі 0,1 мг/кг маси тіла (максимально – до 4 мг) шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції (не менше 30 секунд) до, під час, після введення у наркоз або після операції.

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

Пацієнти з печінковою недостатністю.

У пацієнтів з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки кліренс Ондансетрону значно знижується, а період напіввиведення із сироватки крові – збільшується. Для таких пацієнтів максимальна добова доза препарату не має перевищувати 8 мг.

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну.

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

Інструкція для застосування.

Ампули із Ондансетроном не містять консервантів і їх необхідно використовувати негайно після розкриття; розчин, що залишився, потрібно знищити.

Ампули з Ондансетроном не можна автоклавувати.

Сумісність з іншими рідинами для внутрішньовенних ін'єкцій.

Розчини для внутрішньовенного вливання потрібно готувати безпосередньо перед інфузією. Проте встановлено, що розчин ондансетрону зберігає стабільність протягом 7 днів при кімнатній температурі (до 25 °C) при денному світлі або у холодильнику при розчиненні в таких середовищах: 0,9% розчин натрію хлориду, розчин глюкози 5%, розчин манітолу 10%, розчин Рінгера, 0,3% розчин калію хлориду і 0,9% розчин натрію хлориду, 0,3% розчин калію хлориду і розчин глюкози 5%.

Встановлено, що ондансетрон зберігає стабільність також при використанні поліетиленових і скляних флаконів. Було показано, 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.

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

Сумісність з іншими препаратами.

Ондансетрон можна призначати у вигляді внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 1 мг/годину. Через Y-подібний ін'єктор разом із Ондансетроном 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. Більш висока концентрація 5-фторурацилу може спричинити преципітацію ондансетрону. Розчин для інфузій 5-фторурацилу може містити до 0,045% хлориду магнію на

доповнення 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 у 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. Застосовувати дітям віком від 6 місяців (при хіміотерапії) та віком від 1 місяця (для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання).

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.

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.

Специфічного антидоту не існує, тому у випадках передозування необхідно застосовувати симптоматичну та підтримуючу терапію.

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

Ондансетрону.

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

Побічні ефекти

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості негайного типу, інколи тяжкі, аж до анафілаксії.

З боку нервової системи: головний біль; судоми, рухові порушення (включаючи екстрапірамідні реакції, такі як окулогірний криз, дистонічні реакції і дискінезія без стійких клінічних наслідків); запаморочення переважно під час швидкого внутрішньовенного введення препарату.

З боку органів зору: скороминущі зорові розлади (помутніння в очах), головним чином під час внутрішньовенного введення; мінуща сліпота, головним чином під час внутрішньовенного застосування. У більшості випадків сліпота минає протягом 20 хвилин.

З боку серця: аритмії, біль у грудях (з депресією сегмента ST або без неї), брадикардія; подовження інтервалу QT (включаючи тремтіння/мерехтіння шлуночків (*Torsade de Pointes*)), **ішемія міокарда (див. розділ «Особливості застосування»)**.

З боку судин: відчуття тепла або припливів; гіпотензія.

З боку дихальної системи та органів грудної порожнини: гикавка.

З боку травного тракту: запор.

З боку гепатобіліарної системи: безсимптомне підвищення показників функції печінки. Ці випадки спостерігаються головним чином у пацієнтів, які лікуються хіміотерапевтичними препаратами, що містять цисплатин.

Повідомляли про випадки печінкової недостатності у хворих на рак, які отримували супутнє лікування, включаючи потенційно гепатоцитотоксичну хіміотерапію та антибіотики.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: токсичні висипання, у тому числі токсичний епідермальний некроліз.

Загальні розлади: місцеві реакції у ділянці внутрішньовенного введення.

За даними післяреєстраційного спостереження повідомляли 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.

Термін придатності

2 роки.

Умови зберігання

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Несумісність

Ондансетрон не можна застосовувати в одному шприці або інфузійному розчині разом з іншими лікарськими засобами. Ондансетрон у формі ін'єкцій можна поєднувати лише з рекомендованими розчинами для інфузій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Упаковка

По 2 мл або 4 мл в ампулі; по 5 або 100 ампул у пачці, або по 5 ампул у блістері, по 1 блістеру в пачці

Категорія відпуску

За рецептом.

Виробник

Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».