

## **Склад**

*діюча речовина:* ондансетрон (ondansetron);

1 мл розчину містить ондансетрону гідрохлориду дигідрату, що еквівалентно 2 мг ондансетрону;

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, кислоти лимонної моногідрат, тринатрію цитрат дигідрат, вода для ін'єкцій.

## **Лікарська форма**

Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин.

## **Фармакотерапевтична група**

Протиблювальні засоби і препарати, що усувають нудоту. Антагоністи серотонінових 5HT<sub>3</sub>-рецепторів.

Код АТХ А04А А01.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Ондансетрон – сильнодіючий високоселективний антагоніст рецепторів серотоніну (5HT<sub>3</sub>). Механізм дії ондансетрону при нудоті та блюванні до кінця не з'ясований. При проведенні променевої терапії та застосуванні цитостатичних препаратів у тонкому кишечнику відбувається вивільнення серотоніну (5HT) і збудження закінчень аферентних волокон блукаючого нерва шляхом активації 5HT<sub>3</sub>-рецепторів, що запускає периферичний механізм реалізації блювального рефлексу. Ондансетрон блокує ініціацію цього рефлексу. Активація аферентних закінчень блукаючого нерва зі свого боку може спричиняти викид 5HT у задньому полі дна четвертого шлуночка (area postrema), і це може запускати центральний механізм блювального рефлексу. Таким чином, пригнічення ондансетроном хіміо- та радіоіндукованих нудоти і блювання, імовірно, здійснюється завдяки антагоністичному впливу на 5HT<sub>3</sub>-рецептори нейронів, розташованих як на периферії, так і в центральній нервовій системі.

Механізм дії препарату при післяопераційних нудоті і блюванні не з'ясований, імовірно, він аналогічний такому при цитотоксичній нудоті і блюванні.

Ондансетрон не впливає на концентрацію пролактину у плазмі крові.

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

### *Фармакокінетика.*

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 у стані рівноваги 140 л. Еквівалентна системна експозиція досягається після внутрішньом'язового та внутрішньовенного введення ондансетрону.

Максимальна концентрація препарату в крові досягається після внутрішньовенної інфузії 4 мг ондансетрону через 5 хвилин та у межах 10 хвилин після внутрішньом'язової ін'єкції.

Ондансетрон має помірний ступінь зв'язування з білками плазми крові (70–76 %). Ондансетрон виводиться із системного кровотоку в основному за допомогою метаболізму у печінці з участю чисельних ферментних систем. Із сечею у незміненому стані виводиться менше 5 % препарату. Відсутність ізоферменту 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 відзначається більша швидкість, ступінь абсорбції після перорального прийому і менший системний кліренс, обсяг розподілу (показники скориговані за масою тіла), ніж у чоловіків.

#### *Діти віком від 1 місяця до 17 років*

За результатами дослідження, площа під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) після прийому внутрішньо 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 порівняно з дітьми. Кліренс креатиніну залежав від маси тіла пацієнта, однак не залежав від віку (крім дітей віком від 1 до 4 місяців). Складно зробити остаточний висновок щодо того, чи виникало додаткове зниження кліренсу ондансетрону у дітей віком від 1 до 4 місяців, чи відповідне зниження мало природну варіабельність, пов'язану з невеликою кількістю пацієнтів, які

досліджувались у даній віковій групі. Оскільки діти віком до 6 місяців отримували тільки одну дозу препарату при виникненні післяопераційних нудоти та блювання, швидше за все, зниження кліренсу не буде мати клінічного значення.

### *Пацієнти літнього віку*

На основі отриманих даних про концентрацію ондансетрону у плазмі крові, а також результатів моделювання залежності клінічної відповіді від експозиції передбачається більш виражений вплив на інтервал QTcF у пацієнтів віком від 75 років, ніж у пацієнтів молодшого віку. Стосовно пацієнтів віком від 65 років і понад 75 років представлені спеціальні рекомендації з вибору дози для внутрішньовенного введення (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### *Пацієнти із порушеннями функції нирок*

У пацієнтів із 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 з участю пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю, які потребують регулярного гемодіалізу, не показали зміни фармакокінетики ондансетрону після його внутрішньовенного введення.

### *Пацієнти із порушеннями функції печінки*

У пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки різко знижується системний кліренс ондансетрону зі збільшенням періоду напіввиведення до 15–32 годин.

## **Показання**

### *Дорослі*

- Нудота і блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією та променевою терапією.
- Профілактика та лікування післяопераційних нудоти і блювання.

### *Діти*

- Нудота і блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією для дітей віком від 6 місяців, та профілактика і лікування післяопераційних нудоти і блювання у дітей віком від 1 місяця.

## **Протипоказання**

Протипоказане застосування ондансетрону разом з апоморфіну гідрохлоридом, оскільки

спостерігалися випадки сильної артеріальної гіпотензії та втрати свідомості під час їх одночасного 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, 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 креатиніну або 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»).

Застосування ондансетрону з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, може спричинити додаткове подовження цього інтервалу. Супутнє застосування ондансетрону з кардіотоксичними лікарськими засобами (наприклад, із антрациклінами (доксорубіцин, даунорубіцин) або трастузумабом), антибіотиками (еритроміцин), протигрибковими засобами (кетоконазол), антиаритмічними засобами (аміодарон) і бета-блокаторами (атенолол або тимолол) збільшує ризик виникнення аритмії (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Серотонінергетики (наприклад, СИЗС 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 (СИЗС) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) (див. розділ «Особливості застосування»).

## Апоморфін

Застосування ондансетрону разом з апоморфін у 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.

## Особливості щодо застосування

При лікуванні пацієнтів із проявами гіперчутливості до інших селективних антагоністів 5HT<sub>3</sub>-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 за даними постмаркетингового спостереження, були повідомлення про випадки тріпотіння/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 із порушеннями електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю, брадиаритміями або пацієнтів, які лікуються іншими препаратами, що можуть спричинити подовження інтервалу QT або порушення електролітного балансу.

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.

Перед початком застосування слід скорегувати гіпокаліємію та гіпомagneмію.

Після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів був описаний серотоніновий синдром, включаючи зміни психічного статусу, вегетативну нестабільність і нервово-м'язові порушення (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо одночасне лікування ондансетроном та іншими серотонінергічними препаратами є клінічно обґрунтованим, рекомендується відповідний нагляд за пацієнтом.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечника, потрібний ретельний нагляд за пацієнтами з ознаками підгострої непрохідності кишечника під час 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 підлягають ретельному нагляду після застосування ондансетрону.

Одна ін'єкція препарату містить менше 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 із 4-годинним інтервалом загальна добова доза буде вищою, ніж при застосуванні однієї дози 5 мг/м<sup>2</sup> 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 репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід використовувати засоби контрацепції.

### Вагітність

На підставі досвіду застосування людині за даними епідеміологічних досліджень є підозри на розвиток дефектів щелепно-лицьової ділянки при застосуванні ондансетрону у I триместрі вагітності.

В одному когортному дослідженні, що включало 1,8 мільйона вагітностей, застосування ондансетрону у I триместрі вагітності було пов'язано з підвищеним ризиком розвитку оральних ущелин (3 додаткових випадки на 10000 жінок, які отримують лікування; скоригований відносний ризик, 1,24 (95 % ДІ 1,03 – 1,48)).

Проведені епідеміологічні дослідження вроджених вад серця показують суперечливі результати. Результати досліджень на тваринах не вказують на прямі або опосередковані шкідливі ефекти щодо репродуктивної токсичності.

Ондансетрон не слід застосовувати протягом I триместру вагітності.

Безпека застосування препарату 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, препарат не рекомендується застосовувати у період вагітності.

#### Годування груддю

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

#### Фертильність

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 працювати з іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози**

Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією та променевою терапією

#### Дорослі

Еметогенний потенціал терапії раку варіює залежно від дози та комбінації режимів хіміотерапії та променевої терапії. Вибір режиму дозування залежить від тяжкості еметогенного впливу. Дозу препарату (діапазон від 8 до 32 мг на

добу) і спосіб застосування обирають відповідно до нижчевказаної інформації.

### *Еметогенна хіміотерапія та променева терапія*

Ондансетрон, залежно від лікарської форми, можна застосовувати перорально, внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

Для більшості пацієнтів рекомендована внутрішньовенна або внутрішньом'язова доза препарату становить 8 мг у вигляді повільної внутрішньовенної ін'єкції впродовж не менше 30 секунд або внутрішньом'язової ін'єкції безпосередньо перед лікуванням, з наступним прийомом 8 мг перорально кожні 12 годин.

Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне застосування ондансетрону протягом не більше 5 днів після закінчення курсу лікування.

### *Високоеметогенна хіміотерапія (наприклад високі дози цисплатину)*

Для таких пацієнтів ондансетрон можна застосовувати перорально, внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Показано, що ондансетрон однаково ефективний у наступних схемах дозування протягом перших 24 годин хіміотерапії:

- одноразова доза 8 мг може бути призначена безпосередньо перед проведенням хіміотерапії у вигляді внутрішньовенної повільної ін'єкції (не менше 30 секунд) або внутрішньом'язової ін'єкції;
- для високоеметогенної хіміотерапії 8 мг препарату або меншу дозу не потрібно розводити та можна вводити шляхом повільної внутрішньовенної (не менше 30 секунд) або внутрішньом'язової ін'єкції безпосередньо перед хіміотерапією з подальшим дворазовим внутрішньовенним (не менше 30 секунд) або внутрішньом'язовим введенням 8 мг через 2 та 4 години або постійною інфузією 1 мг/годину протягом 24 годин;
- початкову максимальну дозу понад 8 мг (до 16 мг) можна застосовувати лише у вигляді внутрішньовенної інфузії у 50–100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. нижче «Інструкцію для застосування»); інфузія має тривати не менше 15 хвилин безпосередньо перед проведенням хіміотерапії. Початкову дозу препарату 8 мг можна вводити двома додатковими внутрішньовенними (не менше 30 секунд) або внутрішньом'язовими введеннями з інтервалом 4 години між ін'єкціями.

Одноразову дозу більше 16 мг застосовувати не можна, оскільки зі збільшенням дози збільшується ризик подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).



Вибір режиму дозування залежить від тяжкості еметогенного впливу. Ефективність препарату 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 застосування препарату протягом не більше 5 днів після закінчення курсу лікування.

#### Діти віком від 6 місяців та підлітки

Дозу препарату можна розраховувати за площею поверхні тіла або маси тіла дитини.

У педіатричній практиці препарат слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії у 25–50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. нижче «Інструкцію для застосування») протягом 15 хвилин.

Загальна добова доза, розрахована за масою тіла, більша порівняно із загальною добовою дозою, розрахованою за площею поверхні тіла.

Препарат потрібно розводити 5 % розчином декстрози або 0,9 % розчином натрію хлориду, або іншим відповідним інфузійним розчином і вводити шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж не менше 15 хвилин.

Немає жодних даних з контрольованих клінічних досліджень щодо застосування препарату для профілактики відтермінованих або тривалих блювання та нудоти, спричинених хіміотерапією. Немає жодних даних з контрольованих клінічних досліджень щодо призначення препарату для лікування нудоти і блювання, спричинених променевою терапією у дітей.

#### *Розрахунок дози згідно з площею поверхні тіла дитини*

Препарат слід вводити безпосередньо перед хіміотерапією шляхом разової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 5 мг/м<sup>2</sup>. Внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг.

Через 12 годин можна розпочинати пероральне застосування препарату, яке може тривати до 5 днів. Загальна добова доза ондансетрону (розподілена на декілька прийомів) не повинна перевищувати дозу для дорослих 32 мг.

Площа поверхні тіла	День 1 <sup>(a,b)</sup>	День 2-6 <sup>(b)</sup>
------------------------	-------------------------	-------------------------

$< 0,6 \text{ м}^2$	5 мг/м <sup>2</sup> внутрішньовенно, потім 2 мг сиропу через 12 годин	2 мг сиропу кожні 12 годин
$\geq 0,6 \text{ м}^2$ та $\leq 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м <sup>2</sup> внутрішньовенно, потім 4 мг сиропу або таблетки через 12 годин	4 мг сиропу або таблетки кожні 12 годин
$> 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м <sup>2</sup> або 8 мг внутрішньовенно, потім 8 мг сиропу або таблетки через 12 годин	8 мг сиропу або таблетки кожні 12 годин

<sup>a</sup> Внутрішньовенна доза не повинна перевищувати 8 мг.

<sup>b</sup> Загальна добова доза, розподілена на декілька прийомів, не повинна перевищувати дозу для дорослих (32 мг).

#### *Розрахунок дози згідно з масою тіла дитини*

Загальна добова доза, розрахована за масою тіла, більша порівняно з загальною добовою дозою, розрахованою за площею поверхні тіла.

Препарат слід вводити безпосередньо перед хіміотерапією шляхом разової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 0,15 мг/кг. Внутрішньовенна доза не повинна перевищувати 8 мг. У подальшому можливе введення двох внутрішньовенних ін'єкцій з інтервалом 4 години. Через 12 годин можна розпочинати пероральне застосування препарату, яке може тривати до 5 днів. Загальна добова доза ондансетрону (розподілена на декілька прийомів) не повинна перевищувати дозу для дорослих 32 мг.

Маса тіла	День 1 <sup>(a,b)</sup>	День 2-6 <sup>(b)</sup>
$\leq 10 \text{ кг}$	до 3 доз по 0,15 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 години	2 мл сиропу кожні 12 годин
$> 10 \text{ кг}$	до 3 доз по 0,15 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 години	5 мл сиропу кожні 12 годин

<sup>a</sup> Внутрішньовенна доза не повинна перевищувати 8 мг.

<sup>b</sup> Загальна добова доза, розподілена на декілька прийомів, не повинна перевищувати дозу для дорослих (32 мг).

#### *Пацієнти літнього віку*

Пацієнтам віком від 65 до 74 років початкова доза ондансетрону становить 8 мг або 16 мг. Усі дози для внутрішньовенних ін'єкцій слід розчиняти у 50-100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. нижче «Інструкцію для застосування») та вводити протягом 15 хвилин.

Для пацієнтів віком від 75 років початкова внутрішньовенна ін'єкція ондансетрону не повинна перевищувати 8 мг. Всі дози для внутрішньовенних ін'єкцій слід розчиняти в 50-100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. нижче «Інструкцію для застосування») та вводити протягом 15 хвилин. Після початкової дози у 8 мг можна продовжити застосування 2 дозами по 8 мг, які слід вводити шляхом інфузії протягом 15 хвилин з інтервалом між введеннями не менше 4 годин.

#### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

Немає необхідності у зміні режиму дозування або шляху введення 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 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 після повторного введення концентрація препарату така ж, як і у хворих з 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 в наркоз.

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

#### *Діти віком від 1 місяця та підлітки*

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

Відсутні дані досліджень щодо застосування ін'єкційної форми ондансетрону дітям віком до 2 років для профілактики та лікування післяопераційних нудоти і блювання.

#### *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 нирковою недостатністю*

Немає необхідності змінювати режим дозування або шлях введення препарату для пацієнтів 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 – зростає. Для таких хворих 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 після повторного введення концентрація препарату така ж, як і у хворих із неушкодженим метаболізмом. Тому зміна дозування або частоти введення не потрібна.

#### *Інструкція для застосування*

Флакони з препаратом не містять консервантів, і розчин необхідно використовувати негайно після відкриття. Не слід застосовувати препарат, якщо розчин не прозорий або утворюється осад. Розчин, що залишився, потрібно знищити. Флакони з препаратом не можна автоклавувати.

### *Після розведення*

Після розведення у сумісних розчинах для внутрішньовенних інфузій препарат є стабільним при нормальних кімнатних умовах освітлення або при денному світлі протягом принаймні 24 годин, захист від світла під час інфузій не потрібний.

### Сумісність з іншими рідинами для внутрішньовенних введень

Для приготування розчину Воменди для інфузій можна застосовувати тільки рекомендовані середовища: 0,9 % розчин натрію хлориду; 5 % розчин глюкози; 10 % розчин манітолу; розчин Рінгера; 0,3 % розчин калію хлориду з 0,9 % розчином натрію хлориду; 0,3 % розчин калію хлориду з 5 % розчином глюкози.

У разі необхідності тривалого зберігання препарату розчинення слід проводити у відповідних асептичних умовах. Розчини для інфузійного введення потрібно готувати безпосередньо перед інфузією або зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °C не більше 24 годин до початку застосування.

Встановлено, що ондансетрон зберігає стабільність також при використанні поліетиленових і скляних флаконів. Було показано, що ондансетрон, розведений 0,9 % хлоридом натрію або 5 % розчином глюкози, зберігає стабільність у поліпропіленових шприцах. Доведено також, що стабільність у поліпропіленових шприцах зберігається при розведенні ондансетрону іншими рекомендованими розчинами.

### Сумісність з іншими препаратами

Воменду можна застосовувати у вигляді внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 1 мг/год. 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 у 3 л або 400 мг у 500 мл) зі швидкістю не більше 20 мл/год (500 мл за 24 години). Більш висока концентрація 5-фторурацилу може спричинити преципітацію ондансетрону. Розчин для інфузій 5-фторурацилу може містити до 0,045 % хлориду магнію на додаток до інших наповнювачів, що є сумісними;

- *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 ці 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**

*Симптоми та ознаки.* Даних про передозування ондансетрону недостатньо. У більшості випадків симптоми схожі на ті, що описані у пацієнтів, яким вводили рекомендовані дози (див. розділ «Побічні реакції»). Серед проявів передозування повідомляли про такі як зорові розлади, запор тяжкого ступеня, гіпотензія, вазовагальні прояви із транзиторною атріовентрикулярною блокадою II ступеня. У всіх випадках ці явища повністю минали.

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

*Діти.* Повідомляли про серотоніновий синдром 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).

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

Подальше ведення хворих слід проводити за клінічними показаннями або, по можливості, згідно з рекомендаціями національного центру щодо отруень.

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

## **Побічні ефекти**

Побічна дія, інформація про яку наведена нижче, класифікована за органами і системами та за частотою її 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 ( $< 1/10000$ ) і невідомо (не можна оцінити за наявними даними).

### З боку імунної системи:

*рідко:* реакції гіперчутливості негайного типу, інколи тяжкі, аж до анафілаксії.

### З боку нервової системи:

*дуже часто:* головний біль;

*нечасто:* судоми, рухові порушення (включаючи екстрапірамідні реакції, такі як дистонічні реакції, окулогірний криз і дискінезія без стійких клінічних наслідків) (1);

*рідко:* запаморочення, переважно 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:* минуца сліпота, головним чином під час внутрішньовенного застосування (2).

### З боку серця:

*нечасто:* аритмії, біль у грудях (з депресією сегмента ST або без неї), брадикардія;

*рідко*: подовження інтервалу QT (включаючи тремтіння/мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*));

*невідомо*: ішемія міокарда □ (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку судин:

*часто*: відчуття тепла або припливів;

*нечасто*: гіпотензія.

З боку дихальної системи та органів грудної порожнини:

*нечасто*: гикавка.

З боку травного тракту:

*часто*: запор.

З боку гепатобіліарної системи:

*нечасто*: безсимптомне підвищення показників функції печінки <sup>(3)</sup>.

З боку шкіри та підшкірної клітковини:

Дуже рідко: токсичні висипи, в тому числі токсичний епідермальний некроліз.

Загальні порушення та місцеві реакції:

*часто*: місцеві реакції у ділянці внутрішньовенного введення.

<sup>1</sup> У спостереженнях відсутні остаточні дані щодо стійких клінічних наслідків.

<sup>2</sup> У більшості випадків скороминуча сліпота минала за 20 хвилин. Більшість пацієнтів отримували хіміотерапевтичні засоби, які містять цисплатин. Були зареєстровані деякі випадки скороминучої сліпоти кортикального походження.

<sup>3</sup> Ці випадки спостерігалися головним чином у пацієнтів, які отримували хіміотерапевтичні засоби, що містять цисплатин.

\* Ці типи небажаних реакцій були отримані з постмаркетингового досвіду застосування ондансетрону за допомогою спонтанних повідомлень про клінічні випадки та описані у літературі випадків. Оскільки про ці реакції повідомляється добровільно з популяції невизначеного розміру, неможливо достовірно оцінити їх частоту, тому класифікується як невідома.

Під час післяреєстраційного спостереження спостерігалися 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 висипи, 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 в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Несумісність**

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

### **Упаковка**

По 2 мл (4 мг) або 4 мл (8 мг) у флаконі; по 5 або по 10 флаконів у картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

Аспіро Фарма Лімітед/Aspiro Pharma Limited.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Сі.№321, Біотех парк, Фейз-III, Каркапатла Віледж, Маркук Мандал, Сиддіпет  
Дист-502281, Телангана Стейт, Індія/

Sy.No.321, Biotech park, Phase-III, Karkapatla Village, Markook Mandal, Siddipet  
Dist-502281, Telangana State, India.