

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
11.08.2020 № 1843
Реєстраційне посвідчення
№ UA/3803/01/01
UA/3803/01/02

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
27.03.2022 № 536

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: крохмаль прежелатинізований, лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат;

плівкоутворююче покриття: гідроксипропілметилцелюлоза, коповідон, поліетиленгліколь, тригліцериди середнього ланцюга, полідекстроза, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, вкриті плівковою оболонкою від жовтого до коричнювато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протиблювотні засоби і препарати, що усувають нудоту. Антагоністи 5HT₃-рецепторів серотоніну. Код АТХ A04A A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ондансетрон – сильнодіючий високоселективний антагоніст 5HT₃ (серотонінових) рецепторів. Лікарський засіб попереджає 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. Можливо, препарат блокує виникнення блювотного рефлексу, виявляючи антагоністичну дію відносно 5HT₃-рецепторів, які локалізуються у нейронах як периферичної, так і центральної нервової системи. Препарат не зменшує психомоторну активність пацієнта і не чинить седативного ефекту.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування ондансетрон повністю всмоктується шляхом пасивної абсорбції зі шлунково-кишкового тракту і піддається первинному метаболізму. Приблизно через 1,5 години після застосування препарату концентрація у плазмі крові досягає максимуму. Дози, що перевищують 8 мг, збільшують системну експозицію ондансетрону більшою мірою, ніж

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дощу

розподілені пропорційно. Це може бути ознакою редукції первинного метаболізму при великих пероральних дозах.

Ондансетрон виводиться з системного кровообігу шляхом множинного ферментного метаболізму, у першу чергу у печінці. Із сечею у незмінену стані виводиться менше 5 % препарату. Розподіл ондансетрону при пероральному, внутрішньом'язовому або внутрішньовенному застосуванні однаковий: період напіввиведення – приблизно 3 години (у хворих літнього віку – 5 годин), об'єм розподілу при досягненні рівноважної концентрації – майже 140 л. Зв'язування з білками плазми крові – 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 клінічно незначуще збільшення періоду напіввиведення препарату. Фармакокінетика ондансетрону практично не змінюється у пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня, які знаходяться на хронічному гемодіалізі (дослідження проводилися у перерві між сеансами гемодіалізу). У пацієнтів із хронічною печінковою недостатністю тяжкого ступеня системний кліренс ондансетрону помітно зменшується зі збільшенням періоду напіввиведення (15-32 години). Відсутність ферменту CYP2D6 не впливає на фармакокінетику ондансетрону. Фармакокінетичні властивості ондансетрону не змінюються при повторному застосуванні. Біодоступність перорального ондансетрону і час напіввиведення клінічно незначно підвищені у пацієнтів літнього віку.

У жінок всмоктування пероральної дози відбувалося швидше і більшою мірою, а системний кліренс і об'єм розподілу були меншими.

Біодоступність препарату при вживанні їжі трохи вища, але антациди не чинять впливу на біодоступність.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика і лікування нудоти та блювання, спричинених цитотоксичною хіміо- або променевою терапією. Профілактика нудоти та блювання у післяопераційному періоді.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу та до інших селективних антагоністів 5HT₃-рецепторів серотоніну;
- одночасне застосування з апоморфіном;
- тяжкі порушення функції печінки;
- хірургічні операції на черевній порожнині.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ондансетрон не прискорює і не гальмує метаболізм інших препаратів при одночасному з ним застосуванні. Спеціальні дослідження показали, що ондансетрон не взаємодіє з *етанолом, темазепамом, фурсемідом, алфентанілом, трамадолом, морфіном, лідокаїном, тіопенталом або пропופолом*.

Ондансетрон метаболізується системою ферментів цитохромому P450 печінки: CYP3A4, CYP2D6 та CYP1A2. Завдяки різноманітності ферментів метаболізму ондансетрону гальмування або зменшення активності одного з них (наприклад, генетичний дефіцит CYP2D6) у звичайних умовах компенсується іншими ферментами і не буде мати впливу на загальний кліренс ондансетрону або цей вплив буде незначним.

Слід бути обережними при одночасному застосуванні ондансетрону із препаратами, що викликають порушення балансу електролітів.

Препарати, які подовжують інтервал QT: можливе додаткове подовження інтервалу QT.

Серотонінергетики (наприклад, C133C та I33CH). Серотоніновий синдром (включаючи зміни психічного статусу, вегетативну нестабільність та нервово-м'язові порушення) був описаний після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів, у т.ч.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (CI33C) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (I33CH) (див. розділ «Особливості застосування»).

Апоморфін: одночасне застосування протипоказане, оскільки спостерігалися випадки сильної артеріальної гіпотензії та втрати свідомості.

Кардіотоксичні препарати (антрацикліни (доксорубіцин, даунорубіцин) або трастузумаб), антибіотики (наприклад, еритроміцин), протигрибкові препарати (наприклад, кетоконазол), антиаритмічні (аміодарон) і бета-блокатори (атенолол або тимолол): збільшення ризику розвитку аритмій.

Фенітоїн, карбамазепін і рифампіцин: при лікуванні потенційними індукторами CYP3A4 (наприклад, фенітоїном, карбамазепіном і рифампіцином) кліренс ондансетрону збільшується і його концентрація у крові зменшується.

Трамадол: за даними деяких клінічних досліджень, ондансетрон може зменшувати аналгетичний ефект.

Особливості застосування.

Ондансетрон неефективний для попередження нудоти і блювання при захитуванні.

Описані випадки 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.

Побічні 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 подовжує інтервал QT в залежності від дози. Були повідомлення про випадки тремтіння/мерехтіння шлуночків («torsade de pointes») при застосуванні ондансетрону. Слід уникати застосування ондансетрону пацієнтам із вродженим синдромом подовження QT. Ондансетрон слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які мають або у яких може розвинутися подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів з порушенням електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю, брадіаритміями та пацієнтів, які лікуються іншими препаратами, що можуть спричиняти 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 відповідне спостереження за пацієнтом.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечника, потрібне ретельне спостереження 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.

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

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

Нудота і блювання, які виникли на тлі проведеної хіміотерапії: при обчисленні дози за масою тіла та введенні трьох доз з інтервалом у 4 години загальна добова доза буде вищою, ніж якщо буде

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Медик С.О.Р.

введено одну разову дозу 5 мг/м² з подальшим пероральним прийомом. Порівняльна ефективність цих двох різних схем дозування не досліджувалася в клінічних випробуваннях. Перехресне порівняння вказує на однакову ефективність обох схем.

Пацієнти з порушеннями толерантності до вуглеводів, з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, лактазна недостатність або глюкозо-галактозна мальабсорбція, не повинні приймати цей лікарський засіб, враховуючи те, що до складу таблеток входять вуглеводи, у тому числі лактоза.

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Якщо жінка дітородного віку застосовує ондансетрон, потрібно розглянути питання про використання контрацепції.

За результатами проведених епідеміологічних досліджень, ондансетрон може спричиняти вади щелепно-лицьової ділянки при застосуванні протягом першого триместру вагітності. В одному з когортних досліджень, що включало 1,8 мільйона вагітностей, застосування ондансетрону у першому триместрі було пов'язано з підвищеним ризиком розщеплення у ротовій порожнині (3 додаткові випадки на 10 000 жінок, які отримували ондансетрон; 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 щодо репродуктивної функції. Ондансетрон не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності.

На період лікування препаратом годування груддю 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 іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовувати всередину.

При проведенні цитостатичної терапії режим дозування встановлювати індивідуально, залежно від ступеня вираженості блювотної реакції.

Помірна еметогенна хіміотерапія і променева терапія

Дорослим всередину призначати: початково 8 мг за 1-2 години до початку протипухлинної терапії з подальшим прийомом ще 8 мг через 12 годин.

Для профілактики пізньої або тривалої нудоти та блювання після перших 24 годин слід продовжити застосування препарату по 8 мг кожні 12 годин впродовж 5 днів.

При частковому високодозовому опроміненні абдомінальної ділянки призначати по 8 мг кожні 8 годин. Препарат приймають протягом усього курсу хіміо- та променевої терапії, а також 1-2 дні (при необхідності – 3-5 днів) після її закінчення.

Високоеметогенна хіміотерапія

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

Діти. У цій лікарській формі препарат не застосовувати дітям віком до 4 років. Дози дітям розраховувати, виходячи з площі поверхні тіла або маси тіла. При необхідності застосування ондансетрону у дозі 2 мг слід застосовувати препарат з відповідним дозуванням або у іншій лікарській формі.

Розрахунок дозування за площею поверхні тіла. Безпосередньо перед хіміотерапією призначають ондансетрон (розчин для ін'єкцій) у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 5 мг/м²; внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг. Пероральне застосування слід розпочинати

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

через 12 годин і продовжувати до 5 днів. Загальна добова доза ондансетрону не має перевищувати 32 мг.

Розрахунок дозування за масою тіла. Безпосередньо перед хіміотерапією призначати 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. Надалі можливе введення двох внутрішньовенних ін'єкцій з інтервалами 4 години. Загальна добова доза ондансетрону не має перевищувати 32 мг. Пероральне застосування слід розпочинати через 12 годин і продовжувати до 5 днів.

Маса тіла	1 день	2-6 дні
> 10 кг	До 3 доз 0,15 мг/кг кожні 4 години внутрішньовенно	Перорально 4 мг кожні 12 годин

Післяопераційні нудота і блювання

Дорослим призначати по 16 мг за 1 годину до початку проведення анестезії.

Максимальна добова доза ондансетрону становить 32 мг, для пацієнтів із порушеннями функції печінки – 8 мг.

Дітям при цьому показанні рекомендується застосовувати ондансетрон у вигляді розчину для ін'єкцій.

Для всіх видів терапії

Пацієнти літнього віку.

Немає необхідності у зміні дозування пацієнтам віком від 65 років.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Немає необхідності у зміні режиму дозування або шляху застосування 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 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 нормальним метаболізмом. Тому немає потреби у зміні режиму дозування для цієї групи пацієнтів.

Діти.

Дітям віком до 4 років препарат у цій лікарській формі не призначати.

Передозування.

На сьогодні досвід передозування ондансетрону обмежений. У більшості випадків симптоми схожі на ті, що описані у пацієнтів, які отримували рекомендовані дози.

Симптоми: порушення зору, запор, артеріальна гіпотензія, вазовагусні порушення із транзиторною атріовентрикулярною блокадою. Ондансетрон подовжує інтервал QT у дозозалежній формі. У випадку передозування рекомендується проведення ЕКГ-моніторингу.

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

Лікування: відміна препарату, симптоматична та підтримуюча терапія. Застосування іпекакуани не рекомендується через протиблювотну дію самого препарату. Специфічного антидоту немає.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Медик *У.В.*

Побічні реакції.

Імунна система: алергічні реакції негайного типу, часом тяжкі, включаючи анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, бронхоспазм, судинний набряк, свербіж, шкірні висипи, кропив'янку.

Нервова система: головний біль, міоклонус, судоми, рухові порушення (включаючи екстрапірамідні реакції, такі як окулогірний криз, дистонічні реакції і дискінезія без стійких клінічних наслідків), порушення ходи, хорея, невгамовність, відчуття печіння, протрузія язика, диплопія, пригнічення центральної нервової системи, парестезії; запаморочення, головним чином під час швидкого внутрішньовенного введення препарату.

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

Серцево-судинна система: біль та дискомфорт у грудях, біль у ділянці серця (з депресією сегмента ST або без нього), аритмії, екстрасистоли, тахікардія, включаючи шлуночкову та надшлуночкову тахікардію, фібриляція передсердь, відчуття серцебиття, брадикардія, ішемія міокарда (див. розділ «Особливості застосування»), артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, подовження інтервалу QT (включаючи тріпотіння/мерехтіння шлуночків («torsade de pointes»)), відчуття тепла, припливи, синкопе, зміни ЕКГ.

Дихальна система: гикавка, кашель.

Травний тракт: запор, діарея, сухість у роті.

Гепатобіліарна система: безсимптомне підвищення показників функції печінки, недостатність функції печінки.

Загальні порушення: слабкість, непритомність.

Ці випадки спостерігаються головним чином у пацієнтів, які лікуються хіміотерапевтичними препаратами, що містять цисплатин.

Метаболізм: приблизно у 5 % пацієнтів було короточасне підвищення більш ніж у два рази від верхньої межі норми рівня аспартатамінотрансферази і аланінамінотрансферази. 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.

Інше: підвищення температури тіла.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Звержено

Мисирь Г.О.