

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ОСЕТРОН®
(OSETRON)

Склад:

діюча речовина: ондансетрон;

1 мл розчину містить ондансетрону гідрохлориду еквівалентно 2 мг ондансетрону;

допоміжні речовини: кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат; натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин практично вільний від часток.

Фармакотерапевтична група. Протиблювальні засоби та препарати, що усувають нудоту. Антагоністи 5HT₃-рецепторів серотоніну. Код АТХ А04А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ондансетрон – протиблювальний засіб з групи антагоністів серотоніну. Серотонінові 5-HT₃ рецептори знаходяться на вагусних аферентних волокнах периферичної нервової системи, а також у хеморецепторах тригерної зони area postrema.

Хіміотерапія та променева терапія сприяють вивільненню 5HT (серотоніну) з ентохромафінних клітин тонкої кишки та провокують блювальний рефлекс шляхом стимулювання 5-HT₃ рецепторів аферентних волокон. Ондансетрон блокує розвиток цих рефлексів та може додатково впливати на 5-HT₃ рецептори ЦНС шляхом впливу на вагусні зони area postrema. Таким чином, при цитотоксичній хіміотерапії та променевій терапії дія ондансетрону зумовлена антагонізмом 5-HT₃ рецепторів нейронів периферичної та центральної нервової системи. Препарат має анксиолітичну активність, не спричиняє порушення координацій руху або зниження активності і працездатності.

Фармакокінетика. При внутрішньовенному введенні препарат швидко поширюється з кровотоком по всіх органах і тканинах

організму. 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. Зв'язування з білками плазми високе (70-76 %). Ондансетрон переважно виводиться з системного кровотоку шляхом печінкового метаболізму, не менше 5 % дози виводиться із сечею у незміненому вигляді. Середній період напіввиведення у дорослих пацієнтів становить приблизно 3 години. При порушенні функції печінки відзначається збільшення періоду напіввиведення до 15-20 годин. В організмі активно метаболізується, метаболіти виводяться з калом і сечею.

Клінічні характеристики.

Показання. Нудота та блювання, спричинене цитотоксичною хіміотерапією або променевою терапією; профілактика та лікування післяопераційних нудоти та блювання.

Протипоказання. Підвищена чутливість до ондансетрону або до інших компонентів препарату. Період вагітності або годування груддю. Застосування ондансетрону разом з апоморфіну гідрохлоридом протипоказане, оскільки спостерігалися випадки сильної артеріальної гіпотензії та втрати свідомості під час одночасного застосування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ондансетрон не прискорює і не гальмує метаболізм інших препаратів при одночасному з ним застосуванні. Ондансетрон не взаємодіє з алкоголем, темазепамом, фуросемідом, алфентанілом, трамадолом, морфіном, лігнокаїном, тіопенталом або пропофолом.

Ондансетрон метаболізується різноманітними 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 до 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 Осетрону з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, може спричиняти додаткове подовження цього інтервалу. Сумісне застосування Осетрону з кардіотоксичними лікарськими засобами (наприклад, антрациклінами) може збільшити ризик виникнення аритмій (див розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

При лікуванні пацієнтів із проявами гіперчутливості до інших селективних антагоністів 5HT₃-рецепторів спостерігалися реакції гіперчутливості.

Ондансетрон у дозозалежній формі подовжує інтервал QT (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Додатково за даними післямаркетингового спостереження були повідомлення про випадки тремтіння/мерехтіння шлуночків (*torsade de pointes*) при застосуванні ондансетрону. Слід уникати застосування ондансетрону пацієнтам 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 спричиняти подовження інтервалу QT або порушення електролітного балансу. Перед початком застосування слід скорегувати гіпокаліємію та гіпомагніємію.

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 обгрунтовано, рекомендується відповідне спостереження пацієнта.

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

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.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Безпека та ефективність застосовування ондансетрону у період вагітності або годування груддю не вивчались, тому не рекомендується застосовування Осетрону у період вагітності або годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Враховуючи можливі побічні реакції з боку нервової системи, пацієнтам під час лікування препаратом слід утримуватися від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій.

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 Осетрону – 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 циплатини).

Осетрон 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. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»); інфузія має тривати не менше 15 хвилин. Одноразову дозу більшу за 16 мг застосовувати не можна (див. розділ «Особливості застосування»).

Для високоеметогенної хіміотерапії 8 мг Осетрону 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 Осетрону 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)

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

Розрахунок дози згідно з площею поверхні тіла дитини

Осетрон 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 згідно з масою тіла дитини

Осетрон 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.

Хворі 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, її слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин, яку можна продовжити введенням 2 доз по 8 мг протягом 15 хвилин з інтервалом між інфузіями не менше 4 годин.

Для пацієнтів віком від 75 років початкова внутрішньовенна ін'єкція ондансетрону не має перевищувати 8 мг з інфузією впродовж не менше 15 хвилин. Після початкової дози у 8 мг може продовжити застосування 2 дозами по 8 мг, які слід 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 Осетрону 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 Осетрону 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 Осетрону 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, Осетрон 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.

Хворі літнього віку

Досвід застосування Осетрону для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання у людей літнього віку обмежений, однак Осетрон 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 з порушенням функції нирок.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У пацієнтів з помірними і тяжкими порушеннями функції печінки кліренс Осетрону 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 концентрації препарату, що й у хворих з неушкодженим метаболізмом. Тому зміна дозування або частоти введення не потрібна.

Інструкція для застосування.

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

Ампули з Осетроном не можна автоклаувати.

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 в 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

Осетрон можна призначати у вигляді внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 1 мг/годину. Через Y-подібний ін'єктор разом з Осетроном 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 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 в 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. При введенні однократної дози 150 мг і добової дози 252 мг ондасетрону не відзначено явно виражених побічних ефектів. Було зафіксовано розлад зору, виражений запор, біль у грудній клітці та/або аритмію серця, артеріальну гіпотензію та брадикардію. У всіх випадках побічні ефекти були короточасними. Осетрон подовжує інтервал QT у дозозалежній формі. У випадку передозування рекомендується проведення ЕКГ-моніторингу. Специфічних антидотів немає, при передозуванні необхідно проводити симптоматичну та підтримуючу терапію. Застосування іпекакуани для лікування передозування ондасетрону не рекомендується, оскільки її дія не може виявитися через антиеметичний вплив препарату.

Побічні реакції. Побічна дія класифікована за органами і системами та за частотою її виникнення розподілена на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

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 окулогирний криз, дистонічні реакції і дискінезія без стійких клінічних наслідків).

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. У більшості випадків сліпота минає протягом 20 хвилин.

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*)).

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.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини

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

Загальні розлади

Часто: місцеві реакції у ділянці внутрішньовенного введення.

За даними післяреєстраційного спостереження повідомлялося про наступні 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, аніоневротичний 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.

Несумісність. Осетрон ін'єкції не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці або в одній крапельниці, за винятком зазначених у розділі «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Упаковка. По 2 мл (4 мг) або 4 мл (8 мг) в ампулі, по 5 ампул у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд (Виробнича дільниця – VI), Індія

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

с. Кхол, Налагар роад, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш, Індія