

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ЕМЕСЕТРОН-ЗДОРОВ'Я

Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину містить ондансетрону 2 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат; динатрію едетат; сорбіт (Е 420); натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або злегка жовтуватий розчин.

Фармакотерапевтична група.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ондансетрон – сильнодіючий високоселективний антагоніст 5HT₃ (серотонінових) рецепторів. Препарат попереджує або усуває нудоту і блювання, що спричиняються цитотоксичною хіміотерапією та/або променевою терапією, а також післяопераційні нудоту і блювання. Механізм дії ондансетрону до кінця не з'ясований. 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 пікова 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. T_{1/2} – приблизно 3 години (у хворих літнього віку – 5 годин). Зв'язування з білками плазми – 70-76 %.

У пацієнтів з нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну 15-60 мл/хв) зменшуються як системний кліренс, так і об'єм розподілу ондансетрону, результатом чого є незначне і клінічно незначуще збільшення T_{1/2} препарату. Фармакокінетика ондансетрону практично не змінюється у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня, які знаходяться на хронічному гемодіалізі (дослідження проводилось у перерві між сеансами гемодіалізу). У пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю тяжкого ступеня системний кліренс ондансетрону помітно зменшується зі збільшенням T_{1/2} (15-32 години).

Клінічні характеристики.

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 взаємодій.

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

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

Особливості застосування.

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

Ондансетрон у дозозалежній формі подовжує інтервал QT. Додатково за даними післямаркетингового спостереження були повідомлення про випадки тріпотіння/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 розвинути 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.

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 пацієнта.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечнику, потрібний ретельний нагляд за пацієнтами з ознаками підгострої непрохідності кишечнику 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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.

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

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 реакцій препарату при вирішенні питання про здатність керувати автотранспортом або 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 препарату – 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). Препарат 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 «Інструкції для застосування»); інфузія має тривати не менше 15 хвилин. Одноразову дозу більшу за 16 мг застосовувати не можна.

Для високоеметогенної хіміотерапії 8 мг препарату або меншу дозу не потрібно розводити та можна вводити шляхом повільної внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції (не менш ніж 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 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 або ректальне застосування препарату.

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

У педіатричній практиці препарат слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії в 25-50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. нижче «Інструкція для застосування») протягом не менше 15 хвилин. Дозу препарату можна розрахувати за площею поверхні тіла або маси тіла дитини.

Розрахунок дози згідно з площею поверхні тіла дитини. Препарат 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. Препарат 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 повинна перевищувати 8 мг з інфузією впродовж не менше 15 хвилин. Після початкової дози у 8 мг можна продовжити застосування 2 дозами по 8 мг, які вводять 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 препарату значно знижується, а $T_{1/2}$ із сироватки крові – зростає. Для таких хворих максимальна добова доза препарату не має перевищувати 8 мг.

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну

$T_{1/2}$ 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 з непорушеним метаболізмом. Тому зміна дозування або частоти введення не потрібна.

Післяопераційні нудота і блювання

Дорослі. Для профілактики післяопераційних нудоти і блювання рекомендована доза препарату 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 препарату 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, препарат 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 і після введення у наркоз або після операції.

Хворі літнього віку. Досвід застосування препарату для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання у людей літнього віку обмежений, однак препарат 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 препарату значно знижується, а $T_{1/2}$ із сироватки крові – зростає. Для таких хворих максимальна добова доза препарату не має перевищувати 8 мг.

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну. $T_{1/2}$ 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 неушкодженим метаболізмом. Тому зміна дозування або частоти введення не потрібна.

Інструкція для застосування. Ампули з препаратом необхідно використовувати негайно після розкриття; розчин, що залишився, потрібно знищити. Ампули з препаратом 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 у 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. Препарат можна призначати у вигляді внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 1 мг/годину. Через Y-подібний ін'єктор разом із препаратом 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 у 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 у 500 мл до 250 мг у 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 у 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 повідомлялось про такі явища як зорові розлади, запор тяжкого ступеня, гіпотензія, 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.

Побічні реакції.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості негайного типу, інколи тяжкі, аж до анафілаксії; анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактичний шок, свербіж, шкірні висипання, кропив'янка.

З боку нервової системи: головний біль, судоми, рухові порушення (включаючи екстрапірамідні реакції, такі як окулогирний криз, дистонічні реакції і дискінезія без стійких клінічних наслідків),

запаморочення під час швидкого внутрішньовенного введення препарату, порушення ходи, хорія, міоклонус, невгамовність, відчуття печіння, протрузія язика, диплопія, парестезія.

З боку органів зору: скороминущі зорові розлади (помутніння в очах), минуща 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), дискомфорт у грудях, брадикардія, подовження інтервалу QT (включаючи тремтіння/мерехтіння шлуночків), екстрасистоли, тахікардія, включаючи шлуночкову та надшлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь, відчуття серцебиття, синкопе, зміни ЕКГ.

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 хворих, які лікуються хіміотерапевтичними препаратами, що містять цисплатин.

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

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

Загальні розлади: місцеві реакції у ділянці внутрішньовенного введення, підвищення температури тіла, біль, почервоніння, печіння у місці введення.

Інше: гіпокаліємія.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у 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 або 4 мл в ампулах № 5 у коробці; № 5, № 5×2 у блістерах у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Фармацевтична компанія «Здоров'я».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

Дата останнього перегляду.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу

Мехіс Ігор Іванович
11.11.2011

Григорук
11.11.11

ОРН С
КОНТРОЛЬНИЙ
ЕКЗЕМПЛЯР

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
21.09.15 № 614

Реєстраційне посвідчення
№ UA/4118/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
16.03.2016 № 197

Заявник, країна: Товариство з обмеженою відповідальністю
“Фармацевтична компанія “Здоров'я”, Україна

Виробник, країна: Товариство з обмеженою відповідальністю
“Фармацевтична компанія “Здоров'я”, Україна

ЗМІНА № 1 ДО ІНСТРУКЦІЇ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Емесетрон-Здоров'я
розчин для ін'єкцій 2 мг/мл по 2 мл або 4 мл в ампулах
№ 5 у коробці
№ 5 (5x1), № 10 (5x2) у блістерах в коробці

Попередня редакція	Нова редакція
Термін придатності. 2 роки.	Термін придатності. 3 роки.

**Уповноважений представник
(заявника в Україні)**



С. Ю. Вісич

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє та достовірно
відомими даними щодо застосування
лікарського засобу