

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
Зофран™
(Zofran™)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: ondansetron; 1,2,3,9-тетрагідро-9-метил-3-[(2-метил-1H-імідазол-1-іл)-метил]-4H-карбазол-4-он, моногідрохлорид, дигідрат;

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний стерильний розчин;

склад: 1 мл розчину містить 2 мг ондансетрону (у формі дигідрату гідрохлориду);

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

Форма випуску. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Протиблювотні засоби та препарати, що усувають нудоту. Антагоністи рецепторів серотоніну (5HT₃). Код АТС 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 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.

При внутрішньом'язовому введенні пікова концентрація у плазмі досягається протягом 10 хвилин. Об'єм розподілення після парентерального введення у дорослих становить 140 л. Основна частина введеної дози піддається метаболізму у печінці. Із сечею у незмінному стані виводиться менше 5 % препарату. Період напіввиведення – приблизно 3 години (у хворих літнього віку - 5 год.). 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 періоду напіввиведення 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 із збільшення періоду напіввиведення (15-32 год).

Показання для застосування.

Нудота і блювання, що спричинені цитотоксичною хіміотерапією та променевою терапією.

Профілактика та лікування післяопераційних нудоти і блювання.

Спосіб застосування та дози.Нудота і блювання, що спричинені хіміотерапією та променевою терапією

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

впливу.

Дорослі

Еметогенна хіміотерапія та променева терапія

Рекомендована внутрішньовенна або внутрішньом'язова доза Зофрану – 8 мг у вигляді повільної ін'єкції безпосередньо перед лікуванням.

Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне або ректальне застосування препарату протягом 5 днів.

Високоеметогенна хіміотерапія

Пацієнтам, які отримують високоеметогенну хіміотерапію (наприклад, високі дози цисплатину), Зофран може бути призначений у вигляді одноразової дози 8 мг, внутрішньовенно або внутрішньом'язово, безпосередньо перед хіміотерапією. Дози, більші за 8 мг (до 32 мг), можуть бути застосовані лише у вигляді внутрішньовенної інфузії на 50–100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. розділ „Особливості застосування”); інфузія повинна тривати не менше 15 хвилин.

Альтернативно 8 мг Зофрану може бути введено шляхом повільної внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції, безпосередньо перед хіміотерапією, з подальшим дворазовим внутрішньовенним або внутрішньом'язовим введенням 8 мг через 2 та 4 години або постійною інфузією 1 мг/год. протягом 24 годин.

Ефективність Зофрану при високоеметогенній хіміотерапії може бути підвищена додатковим одноразовим внутрішньовенним введенням дексаметазону натрію фосфату в дозі 20 мг, перед хіміотерапією.

Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне або ректальне застосування препарату протягом 5 днів.

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

Дітям з площею поверхні тіла меншою, ніж 0,6 м², призначається внутрішньовенна ін'єкція у початковій дозі 5 мг/м², безпосередньо перед хіміотерапією, з подальшим застосуванням сиропу Зофрану у пероральній дозі 2 мг через 12 годин. Пероральне застосування 2 мг 2 рази на добу може тривати ще 5 днів після завершення курсу лікування.

Дітям з площею поверхні тіла від 0,6 до 1,2 м² Зофран у дозі 5 мг/м² поверхні тіла може призначатись у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції, безпосередньо перед хіміотерапією, з подальшим застосуванням таблеток Зофрану у дозі 4 мг через 12 годин. Пероральне застосування може тривати ще 5 днів після завершення курсу лікування.

Дітям з площею поверхні тіла більшою за 1,2 м² може призначатись внутрішньовенна ін'єкція у початковій дозі 8 мг, безпосередньо перед хіміотерапією, з подальшим застосуванням таблеток Зофрану у пероральній дозі 8 мг через 12 годин. Пероральне застосування 8 мг 2 рази на добу може тривати ще 5 днів після завершення курсу лікування.

Альтернативно у дітей віком від 6 місяців і старше Зофран у дозі 0,15 мг/кг (не вище 8 мг) може призначатись у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції безпосередньо перед хіміотерапією. Цю дозу можна повторювати кожні 4 години, всього до 3 разів. Пероральне застосування 4 мг 2 рази на добу може тривати ще 5 днів після завершення курсу лікування. Не повинні бути перевищені дози, рекомендовані для дорослих.

Хворі літнього віку

Зофран добре переноситься пацієнтами старше 65 років і не потребує зміни дози, частоти та шляху введення препарату.

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 Зофрану значно знижується, а період напіввиведення із сироватки крові - зростає. Для таких хворих максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 8 мг.

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну

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

Післяопераційні нудота і блювання*Дорослі*

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

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

Для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання у дітей, які оперуються під загальною анестезією, Зофран можна вводити у дозі 0,1 мг/кг маси тіла (максимально - до 4 мг) шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції до, під час, після введення в наркоз або після операції.

Хворі літнього віку

Досвід застосування Зофрану для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання у людей літнього віку обмежений, однак Зофран добре переноситься хворими старше 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 Зофрану значно знижується, а період напіввиведення із сироватки крові - зростає. Для таких хворих максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 8 мг.

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну

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

Побічна дія.

Побічна дія, відомості про яку наведені нижче, класифікована за органами і системами та за частотою її виникнення. За частотою виникнення розподілена на такі категорії: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), не часто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

Імунна система

Рідко: реакції гіперчутливості негайного типу, часом тяжкі, аж до анафілаксії.

Нервова система

Дуже часто: головний біль.

Часто: судоми, рухові порушення (включаючи екстрапірамідні реакції, такі як окулогирний криз, дистонічні реакції і дискінезія без стійких клінічних наслідків).

Рідко: запаморочення під час швидкого внутрішньовенного введення препарату.

Очні розлади

Рідко: скороминущі зорові розлади (помутніння в очах), головним чином під час внутрішньовенного введення.

Дуже рідко: мінуща сліпота, головним чином під час внутрішньовенного застосування. У більшості випадків сліпоти вона минає протягом 20 хвилин.

Серце

Не часто: аритмії, біль у ділянці серця (з депресією сегмента ST або без неї), брадикардія.

Судини

Часто: відчуття тепла або припливу крові.

Не чато: гіпотензія.

Дихальна система та органи грудної порожнини

Не часто: гикавка.

Шлунково-кишковий тракт

Часто: запор.

Гепатобіліарна система

Не часто: безсимптомне підвищення показників функції печінки.

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

Загальні розлади

Часто: місцеві реакції у ділянці внутрішньовенного введення.

Протипоказання.

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.

Передозування.

Даних про передозування Зофрану недостатньо. В більшості випадків симптоми схожі на ті, що описані у пацієнтів, яким вводили рекомендовані дози (див. розділ “Побічна дія”). Специфічного антидоту проти препарату не існує, тому у випадках передозування повинна застосовуватися симптоматична та підтримуюча терапія.

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

Особливості застосування.

Ампули із Зофраном не містять консервантів і повинні використовуватися негайно після розкриття; розчин, що залишився, потрібно знищити.

Ампули із Зофраном 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 стійкість протягом 7 днів при кімнатній температурі (до 25 °C) при денному світлі або в холодильнику при розчиненні в таких середовищах: натрію хлорид 0,9 %, глюкоза 5 %, манітол 10 %, розчин Рінгера, калію хлорид 0,3 % і натрію хлорид 0,9 %, калію хлорид 0,3 % і глюкоза 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.

За необхідності тривалого зберігання препарату розчинення повинно проводитись у відповідних асептичних умовах.

Сумісність з іншими препаратами

Зофран може призначатись у вигляді внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 1 мг/год. Через Y-подібний ін'єктор разом із Зофраном 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 в 3 л або 400 мг у 500 мл) зі швидкістю не більше 20 мл/год. 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 32 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 натривої солі) будуть складати від 32 мкг до 2,5 мг в 1 мл, а ондансетрону – від 8 мкг до 1 мг в 1 мл.

Спеціальні застереження

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

Дуже рідко і головним чином при внутрішньовенному застосуванні Зофрану зустрічаються тимчасові зміни ЕКГ, включаючи подовження інтервалу QT.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечника, потрібно ретельне спостереження за пацієнтами з ознаками підгострої непрохідності кишечника під час застосування Зофрану.

Вагітність і годування груддю

Безпека застосування Зофрану в період вагітності у людини не встановлена. В експериментальних дослідженнях на тваринах Зофран 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, Зофран не рекомендується застосовувати в період вагітності.

В експериментальних дослідженнях було показано, що ондансетрон виділяється з грудним молоком тварин. За необхідності застосування препарату в період годування груддю слід припинити годування груддю.

Вплив на здатність керувати автомобілем і механізмами

У психомоторних тестах ондансетрон не впливає на здатність керувати механізмами і не спричиняє седативну дію.

Діти віком до 6 місяців (хіміотерапія) та до 1 місяця (післяопераційні нудота та блювання)

Даних по застосуванню препарату у цій віковій групі недостатньо.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Ондансетрон не прискорює і не гальмує метаболізм інших препаратів при одночасному з ним застосуванні. Спеціальні дослідження показали, що ондансетрон не взаємодіє з алкоголем, темазепамом, фурсемідом, трамаолом та пропופолом.

Ондансетрон метаболізується різноманітними ферментами цитохрому Р-450 печінки: СYP3A4, СYP2D6 та СYP1A2. Завдяки різноманітності ферментів метаболізму ондансетрону гальмування або зменшення активності одного з них (наприклад, генетичний дефіцит СYP2D6) у звичайних умовах компенсується іншими ферментами і не буде мати впливу або вплив на загальний кліренс креатиніну буде незначним.

Фенітоїн, карбамазепін і рифампіцин

У пацієнтів, які лікуються потенційними індукторами СYP3A4 (наприклад, фенітоїном, карбамазепіном і рифампіцином), кліренс ондансетрону збільшується і його концентрація у крові зменшується.

Трамадол

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

Умови та термін зберігання.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 6 з 6. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України

Зберігати у недоступному для дітей та захищеному від світла місці при температурі нижче 30 С.

Термін придатності - 3 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Ампули по 2 мл і 4 мл; по 5 ампул у картонній коробці.

Виробник. ГлаксоСмітКляйн Мануфактуринг С.п.А.(Італія).

Адреса. GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Strada Asolana 68 43056San Polo di Torrile, Parma Italy.