

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

### ЗОЛТЕМ (ZOLTEM)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* ondansetron;

1 мл розчину містить ондансетрону гідрохлориду еквівалентно ондансетрону 2 мг;

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

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Протиблювотні засоби і препарати, що усувають нудоту. Антагоністи 5HT<sub>3</sub> (серотонінових) рецепторів. Код АТС А04А А01.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Нудота та блювання, спричинені цитотоксичною хіміо- або променевою терапією; профілактика та лікування нудоти і блювання в післяопераційному періоді.

##### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до ондансетрону або до інших компонентів препарату, або до будь-яких антагоністів 5HT<sub>3</sub>-рецепторів.

##### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат можна вводити внутрішньовенно шляхом одноразової повільної ін'єкції або шляхом короткочасної (протягом 15 хв) інфузії. Вибір режиму дозування визначається вираженістю еметогенної дії протипухлинної терапії, що проводиться.

*Хіміотерапія та променева терапія:* добова доза для *дорослих*, як правило, становить 8 - 32 мг, виходячи з нижченаведених критеріїв.

*Еметогенна хіміотерапія та променева терапія.*

Дорослим призначають по 8 мг внутрішньовенно струминно, повільно або у вигляді короткочасної (протягом 15 хв) інфузії безпосередньо перед початком терапії з наступним прийомом препарату у вигляді таблеток по 8 мг з інтервалом 12 годин.

Для запобігання нападів пізнього та відстроченого блювання після перших 24 годин слід продовжувати застосування препарату у вигляді таблеток по 8 мг двічі на добу протягом наступних 5 днів після закінчення курсу протипухлинної терапії.

*Високоеметогенна хіміотерапія.*

Протягом перших 24 годин хіміотерапії можливе введення ондансетрону в таких дозових режимах:

- разова доза – 8 мг внутрішньовенно повільно безпосередньо перед початком хіміотерапії;
- 8 мг внутрішньовенно повільно або у вигляді короткочасної (протягом 15 хв) інфузії безпосередньо перед початком хіміотерапії, потім 2 наступні внутрішньовенні дози по 8 мг через 2 - 4 години а/ постійна інфузія (1 мг/год) протягом 24 годин;
- разова доза 32 мг, розведена у 50 - 100 мл фізіологічного розчину (або іншого інфузійного розчину, див. «*Проведення інфузій*»), що вводиться у вигляді інфузії не раніше ніж за 15 хв безпосередньо перед початком хіміотерапії.

Вибір режиму дозування є індивідуальним і залежить від ступеня вираженості еметогенного ефекту.

*У разі вираженої блювотної реакції* при проведенні хіміотерапії ефективність ондансетрону можна збільшити шляхом разового внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів (наприклад, 20 мг

дексаметазону до початку хіміотерапії);

– для запобігання нападів пізнього та відстроченого блювання рекомендується прийом препарату у вигляді таблеток по 8 мг внутрішньо двічі на добу протягом наступних 5 днів після закінчення курсу хіміотерапії.

*Діти.* Дітям старше 2 років та підліткам до 18 років ондансетрон призначають у вигляді повільної (протягом 15 хв) разової внутрішньовенної ін'єкції в дозі 5 мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла безпосередньо перед початком хіміотерапії, потім через 12 годин приймають 4 мг (1 таблетка) перорально;

– рекомендується продовжити лікування в дозі 4 мг двічі на добу внутрішньо (при загальній поверхні тіла 0,6 - 1,2 м<sup>2</sup>) або 8 мг двічі на добу внутрішньо (при загальній поверхні тіла 1,2 м<sup>2</sup>) тривалістю до 5 днів після закінчення курсу протипухлинної терапії.

#### Післяопераційні нудота і блювання.

*Дорослі:* для запобігання післяопераційній нудоті і блюванню слід ввести разову дозу 4 мг внутрішньовенно, струминно, повільно на початку анестезії.

Для усунення нудоти і блювання, що розвинулися в післяопераційному періоді, рекомендується повільне внутрішньовенне введення разової дози 4 мг.

*Діти:* дітям старше 2 років та підліткам до 18 років для запобігання виникнення нудоти і блювання після операції рекомендується введення ондансетрону у вигляді повільної внутрішньовенної ін'єкції в дозі 0,1 мг/кг (максимальна доза – 4 мг) до або після анестезії.

Для усунення нудоти та блювання, що розвинулися в післяопераційному періоді у дітей, рекомендується повільне внутрішньовенне введення разової дози препарату 0,1 мг/кг (максимальна доза – до 4 мг).

*Хворі літнього віку.* Змінювати дозу препарату немає потреби.

*Хворі з ураженням нирок та печінки.* При ураженні нирок змінювати звичайну добову дозу і частоту введення препарату не потрібно. При значному ураженні печінки зменшується кліренс ондансетрону, причому збільшується період напіввиведення його з плазми, тому максимальну добову дозу необхідно знизити до 8 мг.

Проведення інфузії. Інфузійний розчин повинен бути приготовлений безпосередньо перед застосуванням. У разі необхідності готовий інфузійний розчин може зберігатися до застосування максимально протягом 24 годин при температурі 2 - 8 °С. Під час проведення інфузії захист від світла не потрібний, оскільки розведений ін'єкційний розчин зберігає свою стабільність як мінімум протягом 24 годин при природному світлі або достатньому рівні освітленні.

При розведенні ін'єкційного розчину можна застосовувати наступні інфузійні розчини:

- 0,9 % розчин натрію хлориду;
- 5 % розчин глюкози;
- 10 % розчин манітолу;
- розчин Рінгера.

Введення ін'єкційного розчину в одному шприці з іншими лікарськими препаратами не допускається.

#### **Побічні реакції.**

*Алергічні реакції:* кропив'янка, бронхоспазм, ларингоспазм, ангіоневротичний набряк, анафілаксія.

*Місцеві реакції:* гіперемія, біль, печіння у місці введення.

*З боку нервової системи:* рідко – головний біль, мимовільні рухові розлади, напади судом, парестезії, слабкість.

*З боку серцево-судинної системи:* біль у грудній клітці (в поодиноких випадках – з депресією ST сегменту), брадикардія, аритмії, артеріальна гіпотензія.

*З боку травної системи:* гикавка, сухість у роті, запори або діарея; іноді – транзиторне підвищення активності амінотрансфераз, недостатність функції печінки.

*Інші:* відчуття жару і припливу крові до обличчя, гіпокаліємія.

### **Передозування.**

*Симптоми:* порушення зору, запор, артеріальна гіпотензія, вазовагусні порушення із транзиторною атріовентрикулярною блокадою II ступеня.

*Лікування:* відміна препарату і симптоматична терапія, спрямована на підтримку життєво важливих функцій. Застосування протиблювотних заходів не рекомендується через протиблювотну дію самого препарату. Специфічного антидоту немає.

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Обмежені дані застосування препарату у вагітних не показали побічного впливу на вагітність або на стан плода/новонародженого. Але оскільки ці дані обмежені, Золтем можна застосовувати у період вагітності (особливо I триместр) тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Ондансетрон виділяється з материнським молоком, тому під час застосування препарату необхідно припинити годування груддю.

### **Діти.**

Відносно профілактики й лікування нудоти і блювання після операції у дітей віком до 2 років достатнього досвіду немає.

### **Особливості застосування.**

При призначенні препарату пацієнтам з помірними і вираженими порушеннями функції печінки не рекомендується перевищувати дозу 8 мг на добу. При дуже вираженій блювотній реакції в результаті хіміотерапії ефективність препарату можна підвищити шляхом разового внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів (наприклад, 20 мг дексаметазону) до початку хіміотерапії.

У деяких пацієнтів з надмірною чутливістю до інших високоселективних антагоністів рецепторів 5HT<sub>3</sub> (серотоніну) відзначалася реакція підвищеної чутливості й до ондансетрону. Ондансетрон збільшує час проходження через товсту кишку, тому за хворими з ознаками підгострої непрохідності кишечника після застосування препарату потрібне особливе спостереження.

Інфузійний розчин готують безпосередньо перед застосуванням. У разі необхідності він може зберігатися протягом 24 годин при температурі 2 - 8 °С при звичайній освітленості. Під час проведення інфузії захист від світла не потрібний, оскільки розведений ін'єкційний розчин зберігає свою стабільність як мінімум протягом 24 годин при природному освітленні.

Стерилізація ампул в автоклаві заборонена.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.**

До з'ясування індивідуальної реакції на ондансетрон під час лікування необхідно дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом і заняттях іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

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 сумісно 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/3 л або 400 мг/500 мл) зі швидкістю не менше 20 мл/год (500 мл/24 годин). При концентрації 5-фторурацилу вище 0,8 мг/мл може відбуватися осадження ондансетрону. Розчин 5-фторурацилу для інфузії може містити не більше 0,045 % магнію хлориду поряд з іншими сумісними компонентами;
- карбоплатин у концентрації до 0,18 - 9,9 мг/мл (наприклад, 90 мг/500 мл або 990 мг/100 мл) вводять

протягом 10 - 60 хв;

– етопозид у концентрації до 0,14 - 0,25 мг/мл (наприклад, 70 мг/500 мл або 250 мг/1000 мл) вводять протягом 30 - 60 хв;

– цефтазидим у дозі 250 мг - 2 г із додаванням дистильованої води для ін'єкцій вводять відповідно до рекомендацій виробника у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції (наприклад, 250 мг/2,5 мл або 1 г/10 мл) протягом 5 хв;

– циклофосфамід у дозі 100 мг - 1 г із додаванням дистильованої води для ін'єкцій відповідно до рекомендацій виробника вводять у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції (100 мг/5 мл) протягом 5 хв;

– доксорубіцин у дозі 10 - 100 мг із додаванням дистильованої води для ін'єкцій відповідно до рекомендацій виробника у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції (10 мг/5 мл) вводять протягом 5 хв;

– при застосуванні з дексаметазоном можливе введення 20 мг дексаметазону повільно протягом 2 - 5 хв, у вигляді внутрішньовенної ін'єкції через -подібний катетер, через який приблизно протягом 15 хв проходить 8 - 32 мг ондансетрону, розведеного в 50 - 100 мл основного інфузійного розчину.

Препарат не слід застосовувати в одному шприці або в одній крапельниці з іншими лікарськими засобами.

Ондансетрон метаболізується ферментною системою цитохрому P<sub>450</sub> печінки, тому індуктори або інгібітори цієї системи можуть змінювати його кліренс і період напіввиведення препарату.

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні:

– з індукторами ферментів CYP<sub>2D6</sub> і CYP<sub>3A</sub> (барбітурати, карбамазепін, каризопродол, глутетимід, гризеофульвін, закис азоту, папаверин, фенілбутазон, фенітоїн, рифампіцин, толбутамід);

– з інгібіторами ферментів CYP<sub>2D6</sub> і CYP<sub>3A</sub> (алопуринол, макролідні антибіотики, антидепресанти (інгібітори MAO), хлорамфенікол, циметидин, естрогенвмісні пероральні контрацептиви, дилтіазем, дисульфірам, флуконазол, фторхінолони, ізоніазид, кетоконазол, ловастатин, метронідазол, омепразол, пропранолол, хінідин, хінін, верапаміл).

### **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Ондансетрон – високоселективний антагоніст 5HT<sub>3</sub> (серотонінових) рецепторів. Лікарські засоби для цитостатичної хіміотерапії і радіотерапії можуть спричинити підвищення рівня серотоніну внаслідок подразнення слизової оболонки шлунка і тонкого кишечника, що, в свою чергу шляхом активації вагусних аферентних волокон, які містять рецептори 5HT<sub>3</sub>, спричиняє блювотний рефлекс. Подразнення вагусних аферентних волокон може призвести до підвищення рівня серотоніну в *area postrema*, що знаходиться в нижній частині четвертого шлуночка мозку, що також сприяє виникненню блювання внаслідок стимуляції розташованих там рецепторів 5HT<sub>3</sub>. Ондансетрон гальмує появу блювотного рефлексу внаслідок антагоністичної дії на рецептори 5HT<sub>3</sub>, що знаходяться на нейронах як центральної, так і периферичної нервової системи.

**Фармакокінетика.** При внутрішньовенному введенні у дозі 0,15 мг на 1 кг маси тіла дорослим віком до 75 років максимальна концентрація у крові становить у середньому 100 нг/мл, в осіб старше 75 років – 170 нг/мл. При внутрішньовенній інфузії 4 мг ондансетрону протягом 5 хв максимальна концентрація досягає 65 нг/мл. При внутрішньом'язовому введенні максимальна концентрація ондансетрону в крові реєструється через 10 хв після ін'єкції і становить приблизно 25 нг/мл. Зв'язування з білками плазми – 70 - 76 %. Основна частина введеної дози (85 - 90 %) метаболізується в печінці за участі ферментної системи цитохрому P<sub>450</sub>. Загальний об'єм розподілу становить 1,9 л/кг, період напіввиведення, залежно від віку, – від 3,5 до 5,5 годин. Препарат екскретує з організму нирками, при цьому 5 % введеної дози виводиться у незміненому вигляді. Фармакокінетичні параметри ондансетрону не змінюються при його багаторазовому введенні.

У дітей, а також у осіб з ураженнями печінки зменшується загальний кліренс, у пацієнтів літнього віку збільшується період напіввиведення і загальний кліренс препарату. У пацієнтів з помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну – 15 - 60 мл/хв) знижені системний кліренс і об'єм розподілу ондансетрону, результатом чого є клінічно незначне невелике збільшення періоду напіввиведення

Сторінка 5 з 5. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України  
препарату. У жінок рівень максимальної концентрації і біодоступність препарату вищі, а кліренс і об'єм розподілу нижчі, ніж у чоловіків.

**Фармацевтичні характеристики:**

**основні фізико-хімічні властивості:** прозорий безбарвний розчин.

**Несумісність.**

Не спостерігалась.

**Термін придатності.**

3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 2 мл або 4 мл в ампулах; по 1 ампулі в контурній упаковці та в картонній пачці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Заявник.**

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

**Виробник.**

МЕФАР ІЛАЧ САНАЇ А.Ш.

**Місцезнаходження.**

пр. Барбарос Хайретгін Паша, 81 Каптал, ТР 348 73, Стамбул, Туреччина.