

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЗОФЕТРОН
(ZOFETRON)

Склад:

діюча речовина: ондансетрон (ondansetron);

1 таблетка містить 4 або 8 мг ондансетрону у формі ондансетрону гідрохлориду дигідрату;

допоміжні речовини: лактоза безводна, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат;

оболонка таблетки: спирт полівініловий, титану діоксид (Е 171), макрогол, тальк, заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протиблювальні засоби та препарати, які усувають нудоту. Антагоністи 5НТ₃-серотонінових рецепторів. Код АТС А04А А01.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нудота та блювання, викликані цитотоксичною хіміотерапією або променевою терапією.

Профілактика та лікування післяопераційної нудоти та блювання.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату та до інших селективних антагоністів 5НТ₃-рецепторів, серотоніну.

Тяжкі порушення функції печінки, хірургічні операції на черевній порожнині.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують внутрішньо.

Вибір режиму дозування визначається вираженістю еметогенної дії протипухлинної терапії та встановлюється індивідуально.

Помірна еметогенна хіміотерапія та променева терапія.

Дорослим призначають 8 мг за 1-2 години до проведення лікування з наступним прийомом 8 мг кожні 12 годин. Для профілактики пізньої або тривалої нудоти та блювання після перших 24 годин слід продовжити застосування препарату по 8 мг кожні 12 годин протягом 5 днів. При виборі дози необхідно враховувати тяжкість блювання. При частковому опроміненні високими дозами абдомінальної ділянки призначають 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 внутрішньо призначають 24 мг ондансетрону (одночасно з дексаметазону фосфатом) за 1-2 години до початку хіміотерапії. Для профілактики пізнього блювання рекомендується після перших 24 годин приймати препарат внутрішньо по 8 мг 2 рази на добу протягом усього курсу хіміотерапії, а також 5 днів після її закінчення.

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

Розрахунок дозування за площею тіла.

Безпосередньо перед хіміотерапією призначають ондансетрон (розчин для ін'єкцій) у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 5 мг/4. Внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг. Пероральне застосування розпочинають через 12 годин і продовжують до 5 днів. Загальна добова доза ондансетрону не має перевищувати 32 мг.

Розрахунок дозування за масою тіла.

Безпосередньо перед хіміотерапією призначають 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. У подальшому можливе введення двох внутрішньовенних ін'єкцій з інтервалом 4 години. Загальна добова доза ондансетрону не має перевищувати 32 мг. Пероральне застосування розпочинають через 12 годин і продовжують до 5 днів.

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

Післяопераційна нудота і блювання.

Дорослим для запобігання післяопераційної нудоти та блювання препарат можна призначати внутрішньо по 16 мг за 1 годину до початку проведення анестезії. Максимальна добова доза ондансетрону становить 32 мг.

Діти. При даному показанні рекомендується застосовувати ондансетрон у вигляді розчину для ін'єкцій.

Для всіх видів терапії.

Хворі літнього віку.

Немає необхідності змінювати дозу препарату пацієнтам віком старше 65 років.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Немає необхідності у зміні режиму дозування або шляху призначення 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 хворих максимальна добова доза препарату не має перевищувати 8 мг.

Пацієнти із порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну.

Період напіввиведення ондансетрону у хворих з порушенням метаболізму спартеїну і дебрисоквіну не змінюється. У таких пацієнтів повторне застосування призводить до такої ж самої концентрації препарату, що й у хворих з неушкодженим метаболізмом. Тому немає потреби у зміні режиму дозування для цієї групи пацієнтів.

Побічні реакції.

Побічна дія, відомості про яку наведено нижче, кваліфікована 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 $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

При клінічних дослідженнях було встановлено, що найчастішими побічними реакціями були: головний біль, запор, відчуття тепла або припливи.

З боку імунної системи.

Рідко: алергічні реакції негайного типу, в окремих випадках тяжкі, включаючи анафілаксію, бронхоспазм, судинний набряк.

З боку центральної нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

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

Рідко: запаморочення під час швидкого внутрішньовенного введення препарату; пригнічення центральної нервової системи, парестезії.

З боку органів зору.

Рідко: порушення зору (помутніння в очах), минуща сліпота, головним чином під час внутрішньовенного застосування.

З боку серцево-судинної системи.

Нечасто: аритмії, біль у ділянці серця (з депресією сегмента ST або без неї), брадикардія, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, тахікардія.

Часто: відчуття тепла, приливи.

З боку дихальної системи та органів грудної порожнини.

Нечасто: гикавка, кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: запор, діарея, сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи.

Нечасто: безсимптомне підвищення показників функції печінки, порушення функції печінки.

Загальні порушення: слабкість, непритомність. Ці випадки спостерігаються головним чином у хворих, які лікуються хіміотерапевтичними препаратами, що містять цисплатин.

Передозування.

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

Лікування: відміна препарату, симптоматична та підтримуюча терапія. Застосування протиблювальних заходів не рекомендується через протиблювальну дію самого препарату. Специфічного антидоту немає.

Застосування у період вагітності або період годування груддю.

Ондансетрон не слід призначати при вагітності. Невідомо, чи проникає ондансетрон у грудне молоко, тому годування груддю у період лікування слід припинити.

Діти.

Дітям віком до 4-х років препарат у даній лікарській формі не застосовують.

Особливості застосування.

Ондансетрон не ефективний для попередження нудоти і блювання при захитуванні.

Є досвід наявності 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.

Рідко при застосуванні ондансетрону зустрічаються тимчасові зміни ЕКГ, включаючи подовження інтервалу QT. Препарат слід застосовувати з обережністю у терапії пацієнтів із порушеннями серцевого ритму або провідності, пацієнтів, у терапії яких застосовуються протиаритмічні препарати або β-блокатори, а також у терапії пацієнтів із порушеннями електролітного балансу високого ступеня тяжкості. За даними післямаркетингового спостереження були повідомлення про випадки тремтіння/мерехтіння шлуночків при застосуванні ондансетрону, тому слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам, які мають або у яких може розвинути подовження інтервалу QT. До цієї групи належать пацієнти з порушеннями електролітного балансу, з вродженим синдромом подовження QT або які лікуються іншими препаратами, що можуть спричинити продовження інтервалу QT.

Ондансетрон збільшує час транзиту через товстий кишечник, тому при наявності навіть слабких ознак кишкової непрохідності потрібен постійний нагляд за хворим, якщо він застосовує препарат.

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. Оскільки до складу таблеток входять вуглеводи, у тому числі лактоза, пацієнтам з порушенням толерантності до вуглеводів, з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, лактазна недостатність або глюкозо-галактозна мальабсорбція, не можна приймати препарат.

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

Враховуючи можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи, пацієнтам під час лікування препаратом рекомендується утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ондансетрон метаболізується ферментативною системою цитохром Р450, таким чином, індуктори або інгібітори мікросомальних ферментів можуть змінювати кліренс та період напіввиведення препарату; з обережністю слід застосовувати з індукторами ферментів (барбітурати, карбамазепін, каризопродол, глутетимід, гризеофульвін, закис азоту, папаверин, фенілбутазон, фенітоїн, рифампіцин, толбутамід), з інгібіторами ферментів (алопуринол, макролідні антибіотики, інгібітори МАО, хлорамфенікол, циметидин, естрогенвмісні контрацептиви, дилтіазем, дисульфірам, вальпроєва кислота, вальпроат натрію, еритроміцин, флуконазол, фторхінолони, ізоніазид, кетоконазол, ловастатин, метронідазол, омепразол, пропранолол, хінідин, хінін, верапаміл).

Ондансетрон не взаємодіє з алкоголем, тамазепамом, фурсемідом, трамадолом і пропофолом. Кармустин, етопозид, цисплатин не впливають на фармакокінетику ондансетрону.

Ондансетрон може зменшувати анальгетичний ефект трамадолу.

Застосування ондансетрону разом з препаратами, які подовжують інтервал QT, може призвести до додаткового подовження інтервалу QT. Супутнє застосування ондансетрону з кардіологічними препаратами (наприклад антрацикліни) може збільшити ризик розвитку аритмій.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ондансетрон гідрохлорид є антагоніст рецепторів серотоніну підтипу 5НТ₃. Механізми протиблювальної дії остаточно не встановлені. Відомо, що застосування променевої і цитотоксичної хіміотерапії призводить до вивільнення серотоніну (5НТ) із ентерохромафінних клітин тонкого кишечника. Ініціацію блювального рефлексу пов'язують із взаємодією серотоніну з рецепторами 5НТ₃, розміщених на аферентних кінцівках блукаючого нерва. Активація аферентних кінцівок блукаючого нерва може викликати вивільнення серотоніну у центральній нервовій системі з хеморецепторної тригерної зони, розташованої у ділянці дна четвертого шлуночка головного мозку. Вважають, що ондансетрон блокує ініціацію блювального рефлексу на рівні як аферентних кінцівок блукаючого нерва, так і рецепторів серотоніну, розташованих у центральних відділах нервової системи.

Ондансетрон виявляє седативну дію, але не викликає зміни пролактину у плазмі крові, не знижує психомоторну активність пацієнта.

Що стосується механізмів протиблювальної дії ондансетрону у післяопераційному періоді, то це питання недостатньо вивчене.

Фармакокінетика.

Біодоступність ондансетрону після внутрішнього прийому становить 60 %. В організмі він активно метаболізується, метаболіти виводяться з калом та сечею. Після перорального прийому максимальна концентрація досягається через півтори години. Зв'язок з білками плазми крові складає близько 73 %. Більша частина введеної дози метаболізується у печінці.

Період напіввиведення – 3-4 години; в осіб літнього віку – до 6-8 годин. Менше 10 % активної речовини виводиться із сечею у незмінному вигляді.

Дані дослідження метаболізму ондансетрону in vitro свідчать, що він є субстратом ферментів системи цитохрому Р₄₅₀ печінки людини, включаючи CYP1A2, CYP2D6 і

CYP3A4. Метаболізм ондансетрону здійснюється частіше ферментом CYP3A4. Оскільки метаболізм ондансетрону може здійснюватися кількома ферментами системи цитохрому P450, то при недостатності одного з ферментів сумарний кліренс ондансетрону суттєво не змінюється, оскільки нестача одного з ферментів буде компенсована іншими ферментами системи метаболізму.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 4 мг овальні, вкриті оболонкою жовто-бежевого кольору, звідтиском «P» з одного боку і «4» – з іншого;

таблетки по 8 мг овальні, вкриті оболонкою жовто-бежевого кольору, звідтиском «OD» з одного боку і «8» – з іншого;

Термін придатності. 5 років

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 30С.

Упаковка. По 5 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармасайнс Інк. / Pharmascience Inc.

Місцезнаходження.

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада.

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4 Canada.