

SOSVOMIT® 8

Ondansetron 8 mg

*Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Đề xa tầm tay trẻ em*

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc

1. Thành phần: Mỗi viên nén chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ondansetron 8 mg

Thành phần tá dược:

Manitol, Low-substituted hydroxypropyl cellulose, Microcrystalline cellulose, Erythrosine dye, Sucralose, Peppermint oil, Xylitol, Natri croscarmellose, Colloidal anhydrous silica, Magnesi stearat, Tale.

2. Dạng bào chế: Viên nén.

3. Chỉ định

Người lớn

- SOSVOMIT® 8 được chỉ định trong điều trị buồn nôn và nôn gây ra bởi hóa trị gây độc tế bào hoặc xạ trị.
- SOSVOMIT® 8 được chỉ định trong điều trị phòng buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV). Đối với điều trị nôn và buồn nôn sau phẫu thuật, khuyến cáo nên dùng đường tiêm.

Trẻ em

- SOSVOMIT® 8 được chỉ định trong điều trị buồn nôn và nôn do hóa trị (CINV) ở trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên.
- Chưa có nghiên cứu nào về việc sử dụng ondansetron đường uống để phòng ngừa và điều trị PONV ở trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên, khuyến cáo sử dụng đường tiêm tĩnh mạch cho mục đích này.

4. Liều dùng-Cách dùng

Liều dùng

Buồn nôn, nôn gây ra bởi hóa trị và xạ trị (CINV và RINV)

Người lớn

Khả năng gây nôn khi điều trị ung thư thay đổi tùy theo liều và sự kết hợp phác đồ hoá trị và xạ trị được sử dụng. Việc lựa chọn chế độ liều nên được xác định bởi mức độ gây nôn.

Nôn do hóa trị và xạ trị: Ondansetron có thể được sử dụng bằng đường đặt trực tràng, đường uống (viên nén hoặc siro), tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Liều dùng khuyến cáo đường uống là ondansetron 8 mg uống trong 1 đến 2 giờ trước khi điều trị hóa trị hoặc xạ trị, sau đó là 8 mg, mỗi 12 giờ trong tối đa 5 ngày để bảo vệ chống lại tình trạng nôn muộn hoặc nôn kéo dài.

Đối với hóa trị liệu gây nôn cao, có thể sử dụng một liều đơn lên đến 24 mg ondansetron với 12 mg dexamethason natri phosphat dùng đường uống. Uống trong khoảng 1 đến 2 giờ trước khi hóa trị.

Để bảo vệ khỏi tình trạng nôn muộn hoặc nôn kéo dài sau 24 giờ đầu tiên, có thể tiếp tục điều trị bằng đường uống hoặc đặt trực tràng với ondansetron trong tối đa 5 ngày sau một đợt điều trị.

Liều khuyến cáo đề uống là 8 mg, uống hai lần mỗi ngày.

Trẻ em

CINV ở trẻ em và thanh thiếu niên (6 tháng đến 17 tuổi)

Liều cho CINV có thể được tính dựa trên diện tích bề mặt cơ thể (BSA) hoặc trọng lượng - xem bảng bên dưới. Trong các nghiên cứu lâm sàng ở trẻ em, ondansetron được truyền qua đường tĩnh mạch pha loãng trong 25 đến 50 mL nước muối hoặc dịch truyền tương thích khác và được truyền trong thời gian không dưới 15 phút.

Kết quả tính liều dựa trên cân nặng dẫn đến tổng liều hàng ngày cao hơn so với liều lượng dựa trên BSA (xem phần **Cảnh báo và thận trọng**).

Không có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về việc sử dụng ondansetron trong phòng ngừa CINV muộn hoặc kéo dài. Không có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về việc sử dụng ondansetron cho chứng buồn nôn và nôn do xạ trị ở trẻ em.

Liều dùng dựa vào BSA

SOSVOMIT® 8 nên được dùng ngay trước khi hóa trị với liều tiêm tĩnh mạch duy nhất 5 mg/m². Liều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 8 mg.

Liều uống có thể bắt đầu sau 12 giờ và có thể được tiếp tục cho đến 5 ngày (Bảng 1).

Tổng liều trong 24 giờ (được chia làm nhiều lần uống) không được vượt quá liều 32 mg ở người lớn.

Bảng 1: Liều dùng điều trị CINV dựa vào BSA (trẻ em từ 6 tháng đến 17 tuổi)

BSA	Ngày 1 ^(a,b)	Ngày 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² IV + 2 mg dạng siro sau 12 giờ	2 mg dạng siro mỗi 12 giờ
≥ 0,6 m ² đến ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² IV + 4 mg dạng siro hoặc viên nén sau 12 giờ	4 mg dạng siro hoặc viên nén mỗi 12 giờ
> 1,2 m ²	5 mg/m ² hoặc 8 mg IV + 8 mg dạng siro hoặc viên nén sau 12 giờ	8 mg dạng siro hoặc viên nén mỗi 12 giờ

a) Liều tiêm tĩnh mạch không được quá 8 mg.

b) Tổng liều trong 24 giờ (được chia làm nhiều lần uống) không được vượt quá liều 32 mg ở người lớn.

Liều dùng dựa vào trọng lượng cơ thể

Kết quả liều dùng dựa vào cân nặng thì cao hơn tổng liều hàng ngày so với liều dựa vào BSA.

Ondansetron nên được tiêm tĩnh mạch ngay trước khi hoá trị với liều ondansetron 0,15 mg/kg. Liều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 8 mg. Có thể tiêm thêm hai liều tiêm tĩnh mạch cách nhau 4 giờ.

Liều dùng đường uống có thể bắt đầu sau đó 12 giờ và có thể tiếp tục cho đến 5 ngày (Bảng 2).

Tổng liều trong 24 giờ (được chia làm nhiều lần) không được vượt quá liều 32 mg ở người lớn.

Bảng 2: Liều CINV theo cân nặng (trẻ em từ 6 tháng đến 17 tuổi)

Trọng lượng cơ thể	Ngày 1 ^(a,b)	Ngày 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	3 liều ondansetron 0,15 mg/kg IV mỗi 4 giờ	2 mg dạng siro mỗi 12 giờ
> 10 kg	3 liều ondansetron 0,15 mg/kg IV mỗi 4 giờ	4 mg dạng siro hoặc viên nén mỗi 12 giờ

a) Liều tiêm tĩnh mạch không được quá 8 mg.

b) Tổng liều trong 24 giờ (được chia làm nhiều lần) không được vượt quá liều 32 mg ở người lớn.

Người già

dùng đường uống hoặc tần suất dùng thuốc.

Bệnh nhân suy thận

Không cần thay đổi liều lượng hàng ngày hoặc tần suất dùng thuốc, hoặc đường dùng.

Bệnh nhân suy gan

Độ thanh thải của ondansetron giảm đáng kể và thời gian bán thải trong huyết thanh kéo dài đáng kể ở những người bị suy chức năng gan vừa hoặc nặng. Ở những bệnh nhân này, tổng liều hàng ngày không được vượt quá 8 mg.

Bệnh nhân có chuyển hóa spartein/ debrisoquin kém

Thời gian bán thải của ondansetron không bị thay đổi ở những đối tượng được xếp vào nhóm chuyển hóa kém với spartein và debrisoquin. Do đó, ở những bệnh nhân này, dùng liều lặp lại sẽ cho mức độ tiếp xúc với thuốc không khác so với nhóm dân số chung. Không cần thay đổi liều lượng hàng ngày hoặc tần suất dùng thuốc.

Buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV):

Người lớn

Để phòng ngừa PONV, ondansetron có thể được dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Liều uống được khuyến cáo là 16 mg uống trong 1 giờ trước khi gây mê.

Để điều trị PONV, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp thì được khuyến cáo.

Trẻ em

PONV ở trẻ em và thanh thiếu niên (từ 1 tháng đến 17 tuổi)

Đường uống:

Không có nghiên cứu nào được thực hiện về việc sử dụng ondansetron đường uống trong phòng ngừa hoặc điều trị buồn nôn và nôn sau phẫu thuật. Nên tiêm tĩnh mạch chậm (không dưới 30 giây) được khuyến cáo cho mục đích này.

Đường tiêm:

Để phòng ngừa PONV ở trẻ em được phẫu thuật gây mê toàn thân, có thể dùng một liều duy nhất ondansetron bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm (không dưới 30 giây) với liều 0,1 mg/kg đến tối đa 4 mg lúc trước gây mê, lúc gây mê hoặc sau khi gây mê.

Để điều trị PONV sau phẫu thuật ở trẻ em phẫu thuật gây mê toàn thân, có thể dùng một liều duy nhất ondansetron 0,1 mg/kg bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm (không dưới 30 giây) với liều cho đến tối đa là 4 mg.

Không có dữ liệu về việc sử dụng ondansetron trong điều trị PONV ở trẻ em dưới 2 tuổi.

Người già

Kinh nghiệm sử dụng ondansetron trong phòng ngừa và điều trị buồn nôn và nôn sau phẫu thuật ở người già còn hạn chế, tuy nhiên ondansetron được dung nạp tốt ở bệnh nhân trên 65 tuổi đang hoá trị.

Bệnh nhân suy thận

Không cần thay đổi liều lượng hàng ngày hoặc tần suất dùng thuốc, hoặc đường dùng.

Bệnh nhân suy gan

Độ thanh thải của ondansetron giảm đáng kể và thời gian bán thải trong huyết thanh bị kéo dài đáng kể ở những người bị suy gan vừa hoặc nặng. Ở những bệnh nhân này, tổng liều hàng ngày không được vượt quá 8 mg.

Bệnh nhân có chuyển hóa spartein/ debrisoquin kém

Thời gian bán thải của ondansetron không bị thay đổi ở những đối tượng được xếp vào nhóm chuyển hóa kém với spartein và debrisoquin. Do đó, ở những bệnh nhân này, dùng liều lặp lại sẽ có mức độ tiếp xúc với thuốc không khác so với nhóm dân số chung. Không cần thay đổi liều lượng hàng ngày hoặc tần suất dùng thuốc.

Cách dùng

Thuốc nên được nuốt nguyên viên cùng với nước.

5. Chống chỉ định

Quá mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất cứ thành phần nào của thuốc.

Sử dụng đồng thời với apomorphin (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**)

6. Cảnh báo và thận trọng

Các phản ứng quá mẫn đã được báo cáo ở những bệnh nhân có biểu hiện quá mẫn với các thuốc đối kháng thụ thể 5HT₂ chọn lọc khác. Các vấn đề hô hấp nên được điều trị theo triệu chứng và các bác sĩ lâm sàng nên đặc biệt chú ý đến các triệu chứng này như là tiền thân của các phản ứng quá mẫn.

Ondansetron kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều (xem phần **Được lực học**). Ngoài ra, các trường hợp xoắn đỉnh sau lưu hành đã được báo cáo ở những bệnh nhân sử dụng ondansetron. Tránh dùng ondansetron ở những bệnh nhân có hội chứng QT dài bẩm sinh. Ondansetron nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân có hoặc có thể phát triển kéo dài khoảng QTc, bao gồm bệnh nhân có bất thường về điện giải, suy tim sung huyết, loạn nhịp tim hoặc bệnh nhân đang dùng các sản phẩm thuốc khác dẫn đến kéo dài QT hoặc bất thường về điện giải.

Hạ kali máu và hạ magesi máu nên được điều trị trước khi dùng ondansetron.

Đã có những báo cáo sau lưu hành mô tả bệnh nhân bị hội chứng serotonin (bao gồm tình trạng tâm thần bị thay đổi, bất ổn thần kinh tự động và bất thường thần kinh cơ) sau khi sử dụng đồng thời ondansetron và các thuốc serotonergic khác (bao gồm thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin (SSRI) và thuốc ức chế tái hấp thu noradrenalin serotonin (SNRIs) (xem phần **Tương tác, tương kỵ của thuốc**). Nếu việc điều trị đồng thời với ondansetron và các thuốc serotonergic khác được bảo đảm về mặt lâm sàng, nên theo dõi bệnh nhân thích hợp.

Vì ondansetron được biết là làm tăng thời gian vận chuyển của ruột già, bệnh nhân có các dấu hiệu tắc ruột bán cấp nên được theo dõi sau khi dùng thuốc.

Ở những bệnh nhân phẫu thuật amidan vòm, phòng ngừa buồn nôn và nôn bằng ondansetron có thể che dấu chảy máu ẩn. Do đó, những bệnh nhân này nên được theo dõi cẩn thận sau khi dùng ondansetron.

Trẻ em

Bệnh nhân nhi dùng ondansetron với các thuốc hóa trị liệu gây độc với gan nên được theo dõi chặt chẽ về tình trạng suy giảm chức năng gan.

CINV: Khi tính toán liều trên mg/kg và dùng ba liều cách nhau 4 giờ, tổng liều hàng ngày sẽ cao hơn nếu dùng một liều đơn 5 mg/m² tiếp theo bởi một liều uống. Việc so sánh hiệu quả của hai chế độ liều khác nhau này chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. So sánh thử nghiệm chéo cho thấy hiệu quả tương tự đối với cả hai chế độ liều (xem phần **Được lực học**).

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Phụ nữ có khả năng mang thai

Phụ nữ có khả năng mang thai nên cân nhắc việc sử dụng các biện pháp tránh thai.

Phụ nữ mang thai

Dựa trên kinh nghiệm từ các nghiên cứu dịch tễ học ở người, ondansetron bị nghi ngờ gây ra dị tật ở miệng khi dùng trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Trong một nghiên cứu đoàn hệ bao gồm 1,8 triệu trường hợp mang thai, sử dụng ondansetron trong ba tháng đầu có liên quan đến tăng nguy cơ sứt môi (3 trường hợp/ 10.000 phụ nữ được điều trị; nguy cơ tương đối đã được điều chỉnh là 1,24 (Khoảng tin cậy 95% 1,03-1,48)).

Các nghiên cứu dịch tễ học khác về dị tật tim cho thấy các kết quả trái ngược nhau.

36002
CƠ
CƠ
DƯỢC
AMP
U
N TRA

không nên dùng cùng với các vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản.

Ondansetron không nên được sử dụng trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Khả năng sinh sản

Không có thông tin về ảnh hưởng của ondansetron đối với khả năng sinh sản ở người.

8. Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú

Các thử nghiệm cho thấy ondansetron đi vào sữa của động vật đang cho con bú. Do đó, không nên cho con bú khi dùng ondansetron.

9. Ảnh hưởng trên khả năng lái xe và vận hành máy móc

Ondansetron không có hoặc có ảnh hưởng không đáng kể đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Trong thử nghiệm trên thần kinh vận động, ondansetron không làm giảm khả năng cũng không gây an thần. Không có tác dụng bất lợi nào đối với khả năng lái xe và vận hành máy móc được dự đoán từ được lý học của ondansetron.

10. Tương tác, tương kỵ của thuốc

Không có bằng chứng cho thấy ondansetron cảm ứng hoặc ức chế sự chuyển hóa của các loại thuốc thường dùng khác khi dùng đồng thời. Các nghiên cứu cụ thể đã chỉ ra rằng không có tương tác khi dùng ondansetron với rượu, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morphin, lidocain, thiopental hoặc propofol.

Ondansetron được chuyển hóa bởi nhiều enzym cytochrom P-450 ở gan: CYP3A4, CYP2D6 và CYP1A2. Do sự đa dạng của các enzym chuyển hóa có khả năng chuyển hóa ondansetron, sự ức chế enzym hoặc giảm hoạt tính của một enzym (ví dụ như thiếu hụt CYP2D6 di truyền) thường được bù đắp bởi các enzym khác và sẽ dẫn đến ít hoặc không có thay đổi đáng kể về độ thanh thải ondansetron tổng thể hoặc liều dùng yêu cầu.

Cần thận trọng khi dùng chung ondansetron với các thuốc kéo dài khoảng QT và/hoặc các thuốc gây ra các bất thường về điện giải (xem phần **Cảnh báo và thận trọng**).

Sử dụng ondansetron với các thuốc kéo dài khoảng QT có thể dẫn đến kéo dài khoảng QT thêm. Sử dụng đồng thời ondansetron với các thuốc độc với tim (ví dụ như anthracyclines (như doxorubicin, daunorubicin) hoặc trastuzumab), kháng sinh (như erythromycin), thuốc chống nấm (như ketoconazol), thuốc chống loạn nhịp (như amiodaron) hoặc thuốc chẹn beta (như atenolol hoặc timolol) có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim. (xem phần **Cảnh báo và thận trọng**).

Các thuốc serotonergic (ví dụ như SSRI và SNRI): Đã có báo cáo sau lưu hành mô tả bệnh nhân mắc hội chứng serotonin (bao gồm tình trạng thay đổi tâm thần, bất ổn thần kinh tự động và bất thường thần kinh cơ) sau khi sử dụng đồng thời ondansetron và các thuốc serotonergic khác (bao gồm cả SSRI và SNRI) (xem phần **Cảnh báo và thận trọng**).

Apomorphin: Dựa trên các báo cáo về tình trạng hạ huyết áp sâu và mất ý thức khi dùng ondansetron với apomorphin hydroclorid, chống chỉ định sử dụng đồng thời với apomorphin.

Phenytoin, carbamazepin và rifampicin: Ở những bệnh nhân được điều trị bằng các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 (tức là phenytoin, carbamazepin và rifampicin), độ thanh thải ondansetron dường như tăng lên và nồng độ ondansetron trong máu giảm.

Tramadol: Dữ liệu từ các nghiên cứu nhỏ chỉ ra rằng ondansetron có thể làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol.

11. Tác dụng không mong muốn (ADR)

Bảng danh sách các tác dụng không mong muốn

Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/100$), ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1.000$) và rất hiếm gặp ($<1/10.000$). Các tác dụng không mong muốn rất thường gặp, thường gặp và ít gặp thường được

xác định từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ mắc phải ở giả được đã được tính đến. Các tác dụng không mong muốn hiếm gặp và rất hiếm gặp thường được xác định từ dữ liệu tự phát sau lưu hành.

Các tần suất sau đây được ước tính theo liều khuyến cáo tiêu chuẩn của ondansetron. Các tác dụng không mong muốn ở trẻ em và thanh thiếu niên tương đương với ở người lớn.

Rối loạn hệ miễn dịch	
Hiếm gặp:	Phản ứng quá mẫn tức thì đôi khi nghiêm trọng, bao gồm cả phản vệ.
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp:	Đau đầu
Ít gặp:	Cơ giật, rối loạn vận động (bao gồm các phản ứng ngoại tháp như phản ứng rối loạn trương lực cơ, cơn liếc mắt và rối loạn vận động) ⁽¹⁾ .
Hiếm gặp:	Chóng mặt chủ yếu khi tiêm tĩnh mạch nhanh.
Rối loạn mắt	
Hiếm gặp:	Rối loạn thị giác thoáng qua (ví dụ như nhìn mờ) chủ yếu trong khi tiêm tĩnh mạch.
Rất hiếm gặp:	Mù thoáng qua chủ yếu trong thời gian tiêm tĩnh mạch ⁽²⁾ .
Rối loạn tim	
Ít gặp:	Rối loạn nhịp tim, đau ngực có hoặc không kèm theo giảm đoạn ST, nhịp tim chậm.
Hiếm gặp:	Kéo dài khoảng QTc (bao gồm xoắn đỉnh).
Rối loạn mạch	
Thường gặp	Cảm giác nóng hoặc đỏ bừng.
Ít gặp	Hạ huyết áp
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Ít gặp	Nấc cụt
Rối loạn tiêu hoá	
Thường gặp	Táo bón
Rối loạn gan mật	
Ít gặp	Tăng không có triệu chứng trong các chỉ số xét nghiệm chức năng gan ⁽³⁾ .

⁽¹⁾ Được quan sát mà không có bằng chứng chắc chắn về di chứng lâm sàng dai dẳng.

⁽²⁾ Phần lớn các trường hợp mù được báo cáo đã biến mất trong vòng 20 phút. Hầu hết bệnh nhân đã được sử dụng các thuốc hóa trị liệu, bao gồm cisplatin. Một số trường hợp mù thoáng qua được báo cáo là có nguồn gốc từ võ não.

⁽³⁾ Các tác dụng không mong muốn này thường được quan sát thấy ở những bệnh nhân được hóa trị với cisplatin.

12. Quá liều và cách xử trí

Triệu chứng và dấu hiệu

Có kinh nghiệm hạn chế về quá liều ondansetron. Trong phần lớn các trường hợp, các triệu chứng tương tự như những triệu chứng đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng liều khuyến cáo (xem phần **Tác dụng không mong muốn**). Các biểu hiện đã được báo cáo bao gồm rối loạn thị giác, táo bón nặng, hạ huyết áp và cơn rối loạn vận mạch với block nhĩ thất độ II thoáng qua. Ondansetron gây kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều. Theo dõi điện tâm đồ được khuyến khích trong trường hợp quá liều.

Trẻ em

Các trường hợp ở trẻ em phù hợp với hội chứng serotonin đã được báo cáo sau khi vô tình uống quá liều ondansetron

cho trẻ sơ sinh và trẻ em từ 12 tháng đến 2 tuổi.

Điều trị

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho ondansetron. Do đó trong tất cả các trường hợp nghi ngờ quá liều, điều trị triệu chứng và hỗ trợ nên được đưa ra khi thích hợp.

Việc điều trị thêm phải được thực hiện dựa theo chỉ định lâm sàng.

Không khuyến cáo sử dụng ipecacuanha để điều trị quá liều với ondansetron, vì bệnh nhân không có khả năng đáp ứng do tác dụng chống nôn của ondansetron.

13. Tính chất

Dược lực học

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc đối kháng thụ thể serotonin (5HT₃).

Mã ATC: A04AA01

Cơ chế tác dụng

Ondansetron là một chất đối kháng thụ thể 5HT₃ mạnh, có tính chọn lọc cao. Phương thức hoạt động chính xác của nó trong việc kiểm soát buồn nôn và nôn chưa được biết đến. Các tác nhân hóa trị và xạ trị có thể gây giải phóng 5HT trong ruột non, khởi phát phản xạ nôn bằng cách kích hoạt dẫn truyền hướng tâm thần kinh phế vị qua thụ thể 5HT₃. Ondansetron ngăn chặn sự khởi đầu của phản xạ này. Sự kích hoạt của dẫn truyền hướng tâm thần kinh phế vị cũng có thể gây ra sự giải phóng 5HT trong trung tâm gây nôn, nằm trên sàn của não thất thứ tư, và điều này cũng có thể thúc đẩy cảm giác buồn nôn thông qua cơ chế trung tâm. Do đó, tác dụng của ondansetron trong việc kiểm soát buồn nôn và nôn do hóa trị gây độc tế bào và xạ trị có lẽ là do sự đối kháng của thụ thể 5HT₃ trên tế bào thần kinh nằm ở cả thần kinh ngoại vi và trung ương.

Cơ chế tác dụng của buồn nôn và nôn sau phẫu thuật chưa được biết nhưng có thể là những cơ chế gây độc tế bào thường gặp gây ra buồn nôn và nôn.

Ondansetron không làm thay đổi nồng độ prolactin huyết tương.

Tính an toàn và hiệu quả lâm sàng

Vai trò của ondansetron trong nôn do opiat vẫn chưa được xác định.

Kéo dài QT

Tác dụng của ondansetron trên khoảng QTc được đánh giá trong một nghiên cứu chéo, mù đôi, ngẫu nhiên, đối chứng giả được và đối chứng dương tính (moxifloxacin) ở 58 người nam và nữ trưởng thành khỏe mạnh.

Liều ondansetron bao gồm 8 mg và 32 mg truyền tĩnh mạch trong 15 phút. Ở liều thử nghiệm cao nhất là 32 mg, sự khác biệt trung bình tối đa (giới hạn trên của khoảng tin cậy 90%) trong QTcF so với giả được sau khi hiệu chỉnh ban đầu là 19,6 (21,5) msec. Ở liều thử nghiệm thấp hơn là 8 mg, sự khác biệt trung bình tối đa (giới hạn trên của khoảng tin cậy 90%) trong QTcF so với giả được sau khi hiệu chỉnh ban đầu là 5,8 (7,8) msec. Trong nghiên cứu này, không có số đo QTcF nào lớn hơn 480 msec và không có QTcF kéo dài hơn 60 msec.

Trẻ em

CINV

Hiệu quả của ondansetron trong việc kiểm soát nôn và buồn nôn do hóa trị liệu ung thư đã được đánh giá trong một thử nghiệm mù đôi ngẫu nhiên ở 415 bệnh nhân từ 1 đến 18 tuổi (S3AB3006). Vào những ngày hóa trị, bệnh nhân được tiêm ondansetron 5 mg/m² tiêm tĩnh mạch và ondansetron 4 mg uống sau 8 đến 12 giờ hoặc ondansetron 0,45 mg/kg tiêm tĩnh mạch và giả được sau 8 đến 12 giờ. Sau hóa trị, cả hai nhóm đều được dùng 4 mg siro ondansetron hai lần mỗi ngày trong 3 ngày. Sự kiểm soát hoàn toàn tình trạng nôn vào ngày hóa trị tồi tệ nhất là 49% (tiêm tĩnh mạch 5 mg/m² và ondansetron 4 mg uống) và 41% (0,45 mg/kg tiêm tĩnh mạch và giả được).

Sau hóa trị, cả hai nhóm đều nhận được siro ondansetron 4 mg x 2 lần/ ngày trong 3 ngày. Không có sự khác biệt về tỷ lệ chung hoặc bản chất của các tác dụng không mong muốn giữa hai nhóm điều trị.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng với giả được (S3AB4003) trên 438 bệnh nhân từ 1 đến 17 tuổi đã chứng minh khả năng kiểm soát hoàn toàn chứng nôn vào ngày hóa trị xấu nhất ở:

- 73% bệnh nhân khi dùng ondansetron tiêm tĩnh mạch với liều 5 mg/m² tiêm tĩnh mạch cùng với 2 đến 4 mg dexamethason đường uống.
- 71% bệnh nhân khi dùng ondansetron dưới dạng siro với liều 8 mg cùng với 2 đến 4 mg dexamethason uống vào những ngày hóa trị.

Sau hóa trị, cả hai nhóm đều được dùng 4 mg siro ondansetron hai lần mỗi ngày trong 2 ngày. Không có sự khác biệt về tỷ lệ chung hoặc tính chất của các tác dụng không mong muốn giữa hai nhóm điều trị.

Hiệu quả của ondansetron ở 75 trẻ em từ 6 đến 48 tháng tuổi đã được khảo sát trong một nghiên cứu đơn nhánh, không so sánh, nhãn mở (S3A40320). Tất cả trẻ em đều nhận được ba liều 0,15 mg/kg ondansetron tiêm tĩnh mạch, được tiêm 30 phút trước khi bắt đầu hóa trị và sau đó là 4 và 8 giờ sau liều đầu tiên. Sự kiểm soát hoàn toàn tình trạng nôn đã đạt được ở 56% bệnh nhân.

Một nghiên cứu nhãn mở, không so sánh, đơn nhánh khác (S3A239) đã khảo sát hiệu quả của ondansetron liều đơn tiêm tĩnh mạch 0,15 mg/kg, tiếp theo là hai liều ondansetron uống 4 mg cho trẻ em < 12 tuổi và 8 mg ở trẻ em dưới tuổi ≥ 12 tuổi (tổng số trẻ em n = 28). Sự kiểm soát hoàn toàn tình trạng nôn đã đạt được ở 42% bệnh nhân.

PONV

Tính hiệu quả của một liều duy nhất ondansetron trong việc ngăn ngừa buồn nôn và nôn sau phẫu thuật đã được khảo sát trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả được ở 670 trẻ từ 1 đến 24 tháng tuổi (tuổi sau khi sinh ≥ 44 tuần, cân nặng ≥ 3 kg). Các đối tượng bao gồm được lên kế hoạch để trải qua một cuộc phẫu thuật không cấp thiết với gây mê toàn thân và có tình trạng ASA ≤ III. Một liều duy nhất của ondansetron 0,1 mg/kg được dùng trong vòng 5 phút sau khi khởi mê. Tỷ lệ đối tượng trải qua ít nhất một cơn nôn trong thời gian đánh giá 24 giờ (ITT) ở bệnh nhân dùng giả được cao hơn so với bệnh nhân dùng ondansetron (28% so với 11%, p < 0,0001).

Bốn nghiên cứu mù đôi, có đối chứng với giả được đã được thực hiện trên 1.469 bệnh nhân trẻ em trai và gái (từ 2 đến 12 tuổi) được gây mê toàn thân. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để dùng ondansetron liều tiêm tĩnh mạch duy nhất (0,1 mg/kg cho bệnh nhi nặng 40 kg trở xuống, 4 mg cho bệnh nhi nặng hơn 40 kg; số bệnh nhân = 735) hoặc giả được (số bệnh nhân = 734). Thuốc nghiên cứu được sử dụng trong ít nhất 30 giây, ngay trước hoặc sau khi khởi mê. Ondansetron hiệu quả hơn đáng kể so với giả được trong việc ngăn ngừa buồn nôn và nôn. Kết quả của các nghiên cứu này được tóm tắt trong Bảng 3.

Bảng 3: Phòng ngừa và điều trị PONV ở bệnh nhi - Đáp ứng điều trị trong 24 giờ

Nghiên cứu	Kết quả	Ondansetron %	Giả được %	Giá trị p
S3A380	CR	68	39	≤0,001
S3GT09	CR	61	35	≤0,001
S3A381	CR	53	17	≤0,001
S3GT11	Không buồn nôn	64	51	0,004
S3GT11	Không nôn	60	47	0,004

Được động học

Hấp thu

Sau khi uống, ondansetron được hấp thu hoàn toàn và thụ động qua đường tiêu hóa và trải qua chuyển hóa lần đầu. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 30 ng/mL đạt được khoảng 1,5 giờ sau khi dùng liều 8 mg. Đối với liều trên 8 mg, có sự gia tăng sự phơi nhiễm toàn thân với ondansetron ở liều lớn hơn; điều này có thể phản ánh sự giảm chuyển hóa lần đầu ở liều uống cao hơn. Sinh khả dụng trung bình ở đối tượng nam giới khỏe mạnh, sau khi uống một viên 8 mg là khoảng 55 đến 60%. Sinh khả dụng, sau khi uống, tăng nhẹ khi có thức ăn nhưng không bị ảnh hưởng bởi thuốc kháng acid.

Sự phân bố của ondansetron theo đường uống, tiêm bắp (IM) và tiêm tĩnh mạch (IV) là tương tự nhau với thời gian bán hủy cuối khoảng 3 giờ và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định khoảng 140 L. Sự phơi nhiễm toàn thân đạt được sau khi tiêm IM và IV ondansetron là tương đương.

Truyền tĩnh mạch ondansetron 4 mg trong 5 phút cho kết quả nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 65 ng/mL. Sau khi tiêm bắp ondansetron, nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 25 ng/mL đạt được trong vòng 10 phút sau khi tiêm.

Phân bố

Ondansetron không liên kết cao với protein (70-76%).

Chuyển hoá và thải trừ

Ondansetron được đào thải khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu bằng chuyển hóa ở gan thông qua nhiều enzym. Dưới 5% liều hấp thu được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Sự vắng mặt của enzym CYP2D6 (dạng đa hình của debrisoquin) không ảnh hưởng đến được động học của ondansetron. Các đặc tính được động học của ondansetron không thay đổi khi dùng liều lặp lại.

Các đối tượng đặc biệt

Giới tính

Sự khác biệt về giới tính được thể hiện trong việc phân bố ondansetron, với nữ có tốc độ và mức độ hấp thu cao hơn sau khi dùng liều uống và giảm độ thanh thải toàn thân và thể tích phân bố (điều chỉnh theo cân nặng).

Trẻ em và thanh thiếu niên (từ 1 tháng đến 17 tuổi)

Ở bệnh nhi từ 1 đến 4 tháng tuổi ($n = 19$) trải qua phẫu thuật, độ thanh thải chuẩn hóa theo cân nặng chậm hơn khoảng 30% so với bệnh nhân từ 5 đến 24 tháng ($n = 22$) nhưng tương đương so với bệnh nhân từ 3 đến 12 tuổi. Thời gian bán thải ở nhóm bệnh nhân từ 1 đến 4 tháng tuổi được báo cáo trung bình là 6,7 giờ so với 2,9 giờ ở bệnh nhân từ 5 đến 24 tháng và từ 3 đến 12 tuổi. Sự khác biệt về các thông số được động học ở nhóm bệnh nhân từ 1 đến 4 tháng có thể được giải thích một phần do tỷ lệ tổng lượng nước trong cơ thể ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ cao hơn và thể tích phân bố cao hơn đối với các thuốc tan trong nước như ondansetron.

Ở bệnh nhi từ 3 đến 12 tuổi được phẫu thuật không cấp thiết với gây mê toàn thân, các giá trị tuyệt đối về độ thanh thải và thể tích phân bố của ondansetron đều giảm so với giá trị ở bệnh nhân người lớn. Cả hai thông số đều tăng tuyến tính với trọng lượng và khi 12 tuổi, các giá trị này đạt giống như giá trị ở người lớn trẻ tuổi. Khi độ thanh thải và thể tích của các giá trị phân bố được chuẩn hóa theo trọng lượng cơ thể, các giá trị của các thông số này tương tự nhau giữa các nhóm tuổi khác nhau. Việc sử dụng liều lượng dựa trên cân nặng

sẽ bù đắp cho những thay đổi liên quan đến tuổi tác và có hiệu quả trong việc chuẩn hóa sự phơi nhiễm toàn thân ở bệnh nhi.

Phân tích được động học dân số được thực hiện trên 428 đối tượng (bệnh nhân ung thư, bệnh nhân phẫu thuật và người tình nguyện khỏe mạnh) từ 1 tháng đến 44 tuổi sau khi tiêm tĩnh mạch ondansetron. Dựa trên phân tích này, sự phơi nhiễm toàn thân (AUC) của ondansetron sau khi dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch ở trẻ em và thanh thiếu niên là tương đương với người lớn, ngoại trừ trẻ sơ sinh từ 1 đến 4 tháng. Thể tích phân bố liên quan đến tuổi và thấp hơn ở người lớn so với trẻ sơ sinh và trẻ em. Độ thanh thải liên quan đến cân nặng nhưng không liên quan đến tuổi trừ trẻ sơ sinh từ 1 đến 4 tháng. Rất khó để kết luận liệu có giảm thêm độ thanh thải liên quan đến tuổi ở trẻ sơ sinh từ 1 đến 4 tháng hay chỉ đơn giản là sự thay đổi vốn có do số lượng đối tượng được nghiên cứu trong nhóm tuổi này thấp. Vì bệnh nhân dưới 6 tháng tuổi sẽ chỉ nhận được một liều duy nhất trong PONV nên việc giảm độ thanh thải không liên quan đến lâm sàng.

Người già

Các nghiên cứu sớm ở giai đoạn I ở những người tình nguyện lớn tuổi khỏe mạnh cho thấy sự giảm nhẹ độ thanh thải liên quan đến tuổi tác và tăng thời gian bán thải của ondansetron. Tuy nhiên, sự thay đổi rộng giữa các đối tượng dẫn đến sự trùng lặp đáng kể về các thông số được động học giữa đối tượng trẻ (< 65 tuổi) và đối tượng cao tuổi (≥ 65 tuổi) và không có sự khác biệt tổng thể về tính an toàn hoặc hiệu quả được quan sát giữa bệnh nhân ung thư trẻ và cao tuổi đã tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng CINV để hỗ trợ một khuyến nghị khác về liều dùng của thuốc cho người cao tuổi.

Dựa trên nồng độ ondansetron trong huyết tương gần đây hơn và mô hình đáp ứng phơi nhiễm tác động lớn hơn đến QTcF được dự đoán ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi khi so với người trẻ. Thông tin về liều lượng cụ thể được cung cấp cho bệnh nhân trên 65 tuổi và trên 75 tuổi để dùng thuốc qua đường tĩnh mạch.

Suy thận

Ở những bệnh nhân suy thận (độ thanh thải creatinin 15-60 mL/phút), cả độ thanh thải và thể tích phân bố toàn thân đều giảm sau khi dùng ondansetron qua đường tĩnh mạch, dẫn đến tăng nhẹ, nhưng không đáng kể về mặt lâm sàng, thời gian bán thải (5,4 giờ). Một nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận nặng cần chạy thận nhân tạo thường xuyên (nghiên cứu giữa các lần lọc máu) cho thấy được động học của ondansetron về cơ bản không thay đổi sau khi tiêm tĩnh mạch.

Suy gan

Sau khi dùng liều uống, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp ở bệnh nhân suy gan nặng, độ thanh thải toàn thân của ondansetron giảm rõ rệt với thời gian bán thải kéo dài (15-32 giờ) và sinh khả dụng đường uống đạt gần 100% do giảm chuyển hóa lần đầu. Được động học của ondansetron sau khi sử dụng dưới dạng thuốc đạn chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy gan.

14. **Quy cách đóng gói:** Vi 10 viên. Hộp 1 vi, 3 vi và 10 vi.

15. **Hạn dùng của thuốc:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất.

16. **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C, tránh ánh sáng trực tiếp và nơi ẩm ướt.

17. **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** TCCS

Cơ sở sản xuất và Cơ sở phân phối:

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM AMPHARCO U.S.A

Khu Công Nghiệp Nhơn Trạch 3, Thị trấn Hiệp Phước, Huyện Nhơn Trạch, Tỉnh Đồng Nai

Điện thoại: 02513-566202

AMPHARCO U.S.A