



Rx Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

TRESODAN

(Dung dịch tiêm ondansetron 2 mg/ml)

Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

THÀNH PHẦN:

Mỗi ml dung dịch tiêm chứa:

Thành phần hoạt chất:

Ondansetron 2 mg (dưới dạng Ondansetron hydrochloride dihydrate).

Thành phần tá dược:

Citric acid monohydrate, sodium citrate, sodium chloride, water for injection.

DẠNG BẢO CHẾ: Dung dịch tiêm.

Mô tả: Dung dịch trong suốt không màu, không có tiểu phân.

CHỈ ĐỊNH:

Người lớn:

Thuốc được chỉ định để kiểm soát buồn nôn và nôn do hóa trị liệu bằng thuốc gây độc tế bào và xạ trị. Thuốc được chỉ định để phòng ngừa và điều trị buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (post-operative nausea and vomiting - PONV).

Trẻ em:

Thuốc được chỉ định để kiểm soát buồn nôn và nôn do hóa trị liệu (chemotherapy-induced nausea and vomiting - CINV) ở trẻ ≥ 6 tháng tuổi và để phòng ngừa và điều trị PONV ở trẻ ≥ 1 tháng tuổi.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG:

Liều dùng

Buồn nôn và nôn do hóa trị và xạ trị (CINV và RINV)

Người lớn

Khả năng gây nôn trong điều trị ung thư thay đổi tùy theo liều lượng và sự kết hợp giữa phác đồ hóa trị và xạ trị được sử dụng. Đường dùng và liều lượng của thuốc trong khoảng 8-32 mg mỗi ngày và được lựa chọn như sau:

Hóa trị và xạ trị gây nôn: Thuốc có thể được dùng qua tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Đối với hầu hết các bệnh nhân được hóa trị hoặc xạ trị gây nôn, liều ondansetron tiêm tĩnh mạch (IV) được khuyến nghị là 8 mg và nên được tiêm dưới dạng tiêm tĩnh mạch chậm (trong thời gian không dưới 30 giây) hoặc tiêm bắp, ngay trước khi điều trị, sau đó dùng dạng uống 8 mg mỗi 12 giờ.

Để bảo vệ khỏi tình trạng nôn kéo dài sau 24 giờ đầu, điều trị bằng đường uống hoặc trực tràng nên được tiếp tục tối đa 5 ngày sau một đợt điều trị.

Hóa trị gây nôn mạnh: Đối với những bệnh nhân đang hóa trị liệu gây nôn mạnh, ví dụ như cisplatin liều cao, thuốc chứa ondansetron có thể được dùng bằng đường uống, trực tràng, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Thuốc đã được chứng minh là có hiệu quả tương đương với liều lượng sau đây trong 24 giờ hóa trị đầu tiên:

- Một liều duy nhất 8 mg tiêm tĩnh mạch chậm (không dưới 30 giây) hoặc tiêm bắp ngay trước khi hóa trị.



- Một liều 8 mg bằng cách tiêm tĩnh mạch chậm (không dưới 30 giây) hoặc tiêm bắp ngay trước khi hóa trị, tiếp theo là hai liều tiêm tĩnh mạch tiếp theo (không dưới 30 giây) hoặc các liều tiêm bắp 8 mg cách nhau 4 giờ, hoặc bằng cách truyền liên tục 1 mg/giờ trong tối đa 24 giờ.

- Liều tiêm tĩnh mạch ban đầu tối đa là 16 mg pha loãng trong 50-100 ml nước muối hoặc dịch truyền tương thích khác và truyền không dưới 15 phút ngay trước khi hóa trị. Liều ban đầu của thuốc có thể được theo sau bởi hai liều tiêm tĩnh mạch 8 mg bổ sung (trong thời gian không dưới 30 giây) hoặc các liều tiêm bắp cách nhau bốn giờ.

Không được dùng một liều duy nhất lớn hơn 16 mg do nguy cơ kéo dài khoảng QT tăng phụ thuộc vào liều (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, *Tác dụng không mong muốn* và *Đặc tính dược lực học*).

Việc lựa chọn chế độ liều nên được xác định dựa trên mức độ nghiêm trọng của tác dụng gây nôn. Hiệu quả của thuốc trong hóa trị liệu gây nôn cao có thể được tăng cường bằng cách bổ sung một liều duy nhất tiêm tĩnh mạch dexamethasone natri phosphate 20 mg trước khi hóa trị.

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

Trẻ em

Buồn nôn và nôn do hóa trị liệu (CINV) ở trẻ em và thanh thiếu niên (từ 6 tháng đến 17 tuổi)

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

Liều lượng 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 khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).

Không có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về việc sử dụng thuốc trong việc ngăn ngừa CINV bị trì hoãn hoặc kéo dài. Không có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về việc sử dụng thuốc điều trị buồn nôn và nôn do xạ trị ở trẻ em.

Định lượng theo diện tích bề mặt cơ thể (body surface area – BSA)

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

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

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

Bảng 1. Liều dùng dựa trên BSA cho CINV (từ 6 tháng đến 17 tuổi)

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

^aLiều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 8 mg.

^bTổng liều trong 24 giờ (chia làm nhiều lần) không được vượt quá liều người lớn là 32 mg.

Liều lượng theo trọng lượng cơ thể

Liều lượng 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 khi dùng thuốc* và *Đặc tính dược lực học*).

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

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



Bảng 1. Liều dùng dựa trên cân nặng cho CINV (từ 6 tháng đến 17 tuổi)

Trọng lượng cơ thể	Ngày 1 ^(a,b)	Ngày 2-6 ^(b)
10 kg	Tối đa 3 liều 0,15 mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 4 giờ	2 mg siro mỗi 12 giờ
>10 kg	Tối đa 3 liều 0,15 mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 4 giờ	4 mg siro hoặc viên mỗi 12 giờ

^aLiều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 8 mg.

^bTổng liều trong 24 giờ (chia làm nhiều lần) không được vượt quá liều người lớn là 32 mg.

Người cao tuổi

Ở những bệnh nhân từ 65 đến 74 tuổi, có thể tuân theo lịch trình dùng thuốc cho người lớn. Tất cả các liều tiêm tĩnh mạch phải được pha loãng trong 50-100 ml nước muối hoặc dịch truyền tương thích khác và truyền trong 15 phút.

Ở những bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên, liều ondasetron tiêm tĩnh mạch ban đầu không được vượt quá 8 mg. Tất cả các liều tiêm tĩnh mạch phải được pha loãng trong 50-100 ml nước muối hoặc dịch truyền tương thích khác và truyền trong 15 phút. Liều ban đầu 8 mg có thể được theo sau bởi hai liều tiêm tĩnh mạch tiếp theo 8 mg, truyền trong 15 phút và cách nhau không dưới 4 giờ (xem phần *Đặc tính dược động học*).

Bệnh nhân suy thận

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

Bệnh nhân suy gan

Độ thanh thải của ondasetron giảm đáng kể và thời gian bán hủy trong huyết thanh kéo dài đáng kể ở những người bị suy giảm chức năng gan vừa hoặc nặng. Ở những bệnh nhân này, không nên vượt quá tổng liều hàng ngày là 8 mg và do đó nên dùng đường tiêm hoặc đường uống.

Bệnh nhân giảm chuyển hóa sparteine/debrisoquine

Thời gian bán thải của ondasetron ở bệnh nhân suy giảm chuyển hóa spartein và debrisoquin không bị thay đổi. Ở những bệnh nhân này, việc dùng thuốc lặp lại thì nồng độ thuốc cũng vẫn tương tự như ở những bệnh nhân có chuyển hóa bình thường. Do đó, không cần điều chỉnh liều lượng hoặc tần suất sử dụng thuốc.

Buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV):

Người lớn

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

Liều khuyến cáo là liều duy nhất 4 mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm khi gây mê.

Để điều trị PONV, nên dùng một liều duy nhất 4 mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm.

Trẻ em

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

Để phòng ngừa và điều trị buồn nôn và nôn sau phẫu thuật ở trẻ em phẫu thuật cần phải gây mê toàn thân, có thể dùng ondasetron với liều 0,1 mg/kg thể trọng (tối đa lên đến 4 mg) qua đường tiêm tĩnh mạch chậm (ít nhất tiêm trong 30 giây) trước, trong và sau khi gây mê toàn thân hoặc trong khi phẫu thuật.

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

Người cao tuổi

Kinh nghiệm sử dụng ondasetron trong phòng ngừa và điều trị PONV ở người cao tuổi còn hạn chế, tuy nhiên ondasetron được dung nạp tốt ở những bệnh nhân trên 65 tuổi được hóa trị.

Bệnh nhân suy thận

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

Bệnh nhân suy gan



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

Bệnh nhân bị suy giảm chuyển hóa spartein/debrisoquin

Thời gian bán thải của ondansetron ở bệnh nhân suy giảm chuyển hóa spartein và debrisoquin là không thay đổi. Ở những bệnh nhân này, việc dùng thuốc lặp lại thì nồng độ thuốc vẫn tương tự như ở những bệnh nhân có chuyển hóa bình thường. Do đó, không cần điều chỉnh liều hoặc tần suất sử dụng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

- Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào liệt kê trong thành phần công thức thuốc.
- Ondansetron chống chỉ định dùng đồng thời với apomorphine (xem phần *Tương tác, tương kỵ của thuốc*).

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn khi điều trị bệnh nhân dị ứng với các thuốc khác đối kháng chọn lọc của thụ thể 5HT₃.

Các phản ứng liên quan đến hệ hô hấp được điều trị theo triệu chứng. Các chuyên gia y tế sức khỏe khuyên nên đặc biệt chú ý đến các phản ứng này, vì chúng là những dấu hiệu của phản ứng quá mẫn do thuốc gây ra.

Ondansetron cho thấy có kéo dài khoảng QT phụ thuộc vào liều dùng (xem phần *Đặc tính dược lực học*). Đã có các báo cáo về các trường hợp xoắn đỉnh sau khi dùng ondansetron. Nên tránh dùng ondansetron ở những bệnh nhân có hội chứng kéo dài khoảng QT bẩm sinh. Nên thận trọng khi dùng ondansetron để điều trị cho những bệnh nhân hiện tại có khoảng QT kéo dài hoặc có thể tiến triển mắc khoảng QT kéo dài, bao gồm cả những bệnh nhân bị suy giảm cân bằng điện giải, suy tim sung huyết, loạn nhịp tim hoặc những bệnh nhân đang điều trị các thuốc khác có thể gây mất cân bằng điện giải, kéo dài khoảng QT.

Các trường hợp thiếu máu cơ tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân điều trị bằng ondansetron. Ở một số bệnh nhân, đặc biệt trong trường hợp tiêm tĩnh mạch, các triệu chứng xuất hiện ngay sau khi dùng ondansetron. Bệnh nhân cần được cảnh báo về các dấu hiệu và triệu chứng của thiếu máu cơ tim. Nên điều chỉnh tình trạng hạ kali máu và hạ magie máu trước khi dùng ondansetron.

Đã có báo cáo sau khi thuốc lưu hành trên thị trường mô tả những bệnh nhân mắc hội chứng serotonin (bao gồm thay đổi trạng thái tâm thần, mất ổn định hệ thần kinh tự chủ và các bất thường về thần kinh cơ) sau khi sử dụng đồng thời ondansetron và các thuốc tác động lên hệ serotonergic khác (bao gồm thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI) và thuốc ức chế tái hấp thu serotonin noradrenaline (SNRI) (xem phần *Tương tác, tương kỵ thuốc*). Nếu việc điều trị đồng thời với ondansetron và các thuốc tác động lên hệ serotonergic khác được đảm bảo về mặt lâm sàng thì nên theo dõi bệnh nhân một cách thích hợp.

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

Ở những bệnh nhân được phẫu thuật vòm họng, việc phòng ngừa buồn nôn và nôn bằng ondansetron có thể che giấu tình trạng chảy máu tiềm ẩn. Vì vậy, những bệnh nhân này cần được theo dõi cẩn thận sau khi dùng ondansetron.

Trẻ em

Trẻ em đang sử dụng đồng thời ondansetron và các tác nhân hóa trị liệu độc với gan nên được theo dõi cẩn thận về các rối loạn chức năng gan có thể xảy ra.

Liều dùng cho trẻ em

Khi liều được tính dựa trên trọng lượng cơ thể và dùng ba liều với khoảng cách hai liều là 4 giờ, tổng liều hàng ngày cao hơn so với một liều tiêm 5 mg/m² và một liều thuốc uống. Hiệu quả so sánh của



hai chế độ liều lượng này không được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng. So sánh kết quả của các nghiên cứu khác nhau cho thấy hiệu quả tương tự nhau của cả hai chế độ liều dùng.

Tá dược

Mỗi liều tiêm của thuốc chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi liều 2-6 ml, do đó hầu như thuốc không có natri.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:

Phụ nữ có khả năng sinh sản

Phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ nên cân nhắc việc sử dụng biện pháp tránh thai.

Phụ nữ có thai

Dựa trên các nghiên cứu dịch tễ học, ondansetron có thể gây ra dị tật sứt môi khi dùng trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Trong một nghiên cứu điều tra nguyên nhân của dị tật 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 (thêm 3 trường hợp trên 10.000 phụ nữ được điều trị; nguy cơ tương đối được điều chỉnh, 1,24, (95% CI (1,03-1,48))). Các nghiên cứu dịch tễ học hiện có về dị tật tim cho thấy các kết quả trái ngược nhau.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến độc tính sinh sản.

Không nên dùng ondansetron trong ba tháng đầu của thai kỳ.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

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

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC:

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

Các thử nghiệm về tâm thần vận động đã chỉ ra rằng ondansetron không làm giảm hiệu suất cũng như không gây buồn ngủ. Không có tác dụng bất lợi nào ảnh hưởng đến các hoạt động như vậy được dự đoán từ dược lý học của ondansetron.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC:

Tương tác của thuốc:

Ondansetron không làm tăng và ức chế chuyển hóa của các thuốc khác sau khi sử dụng đồng thời. Các nghiên cứu đặc biệt đã chỉ ra rằng ondansetron không tương tác với rượu, temazepam, furosemide, alfentanil, tramadol, morphine, lignocaine, thiopental hoặc propofol.

Ondansetron được chuyển hóa bởi các enzymcytochrom P450 khác nhau của gan: CYP3A4, CYP2D6 và CYP1A2. Do sự đa dạng của các enzym chuyển hóa ondansetron, sự ức chế hoặc giảm hoạt động của một trong số chúng (ví dụ như thiếu hụt CYP2D6 di truyền) trong điều kiện bình thường được bù đắp bởi các enzym khác và sẽ không hoặc ít ảnh hưởng đến độ thanh thải creatinin toàn phần.

Cần thận trọng khi ondansetron được sử dụng cùng với các sản phẩm thuốc làm kéo dài khoảng QT và/hoặc thay đổi cân bằng điện giải (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Sử dụng ondansetron với các sản phẩm thuốc khác gây kéo dài khoảng QT có thể làm kéo dài thêm khoảng QT này. Sử dụng đồng thời ondansetron với các thuốc gây độc cho tim (ví dụ như anthracycline (như doxorubicin, daunorubicin) hoặc trastuzumab), kháng sinh (như erythromycin), thuốc chống nấm (như ketoconazole), thuốc chống loạn nhịp tim (như amiodarone) và thuốc chẹn beta (như atenolol hoặc timolol) có thể làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).



Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin (như SSRI và SNRI)

Đã có báo cáo sau khi đưa thuốc ra thị trường mô tả bệnh nhân mắc hội chứng serotonin (bao gồm những thay đổi về trạng thái tâm thần, sự không ổn định về thần kinh thực vật và rối loạn thần kinh cơ) sau khi sử dụng đồng thời ondansetron và các thuốc ức chế hấp thu serotonin khác (bao gồm SSRI và SNRI) (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Apomorphin

Ondansetron chống chỉ định khi sử dụng đồng thời với apomorphine hydrochloride, vì đã có báo cáo về các trường hợp hạ huyết áp nghiêm trọng và mất ý thức sau khi dùng chung.

Phenytoin, carbamazepine và rifampicin

Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc có khả năng gây cảm ứng CYP3A4 (như phenytoin, carbamazepine và rifampicin) làm tăng độ thanh thải ondansetron và nồng độ trong máu của ondansetron bị giảm.

Tramadol

Theo một nghiên cứu lâm sàng với số lượng nhỏ, ondansetron có thể làm giảm tác dụng giảm đau của tramadol.

Tương kỵ của thuốc:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC:

Bảng liệt kê các phản ứng bất lợi

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê dưới đây theo cơ quan và tần suất. Các tần suất được xác định là: rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $<1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $<1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $<1/1000$), rất hiếm gặp ($<1/10.000$) và không biết (không thể ước tính từ dữ liệu có sẵn). Các tần suất rất thường gặp, thường gặp và ít gặp thường được xác định từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ sử dụng giả được đã được tính đến. Các tác dụng không mong muốn với tần suất hiếm gặp, rất hiếm gặp và không biết thường được xác định từ dữ liệu tự phát sau khi thuốc lưu hành trên thị trường.

Rối loạn hệ thống miễn dịch	
Hiếm gặp:	Phản ứng quá mẫn ngay lập tức đôi khi nghiêm trọng, bao gồm cả sốc phản vệ.
Rối loạn hệ thần kinh	
Rất thường gặp:	Đau đầu.
Ít gặp:	Động kinh, rối loạn vận động (bao gồm các phản ứng ngoại tháp như phản ứng loạn trương lực, cơn vận nhãn và rối loạn vận động) ⁽¹⁾ .
Hiếm gặp:	Chóng mặt chủ yếu xảy ra khi tiêm tĩnh mạch nhanh.
Rối loạn mắt	
Hiếm gặp:	Rối loạn thị giác thoáng qua (như mờ mắt) chủ yếu xảy ra khi tiêm tĩnh mạch.
Rất hiếm gặp:	Mù thoáng qua chủ yếu xảy ra khi tiêm tĩnh mạch ⁽²⁾ .
Rối loạn tim	
Ít gặp:	Rối loạn nhịp tim, đau ngực có hoặc không có đoạn ST chênh xuống, nhịp tim chậm.
Hiếm gặp:	Kéo dài khoảng QT (bao gồm xoắn đỉnh).
Không biết:	Thiếu máu cơ tim* (xem phần <i>Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc</i>)
Rối loạn mạch máu	
Thường gặp:	Cảm giác nóng hoặc đỏ bừng.



Ít gặp:	Huyết áp thấp.
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất	
Ít gặp:	Nấc cụt.
Rối loạn tiêu hóa	
Thường gặp:	Táo bón.
Rối loạn gan mật	
Ít gặp:	Tăng không triệu chứng trong các xét nghiệm chức năng gan ⁽³⁾ .
Rối loạn chung và tình trạng tại chỗ dùng thuốc	
Thường gặp:	Phản ứng tại chỗ tiêm khi tiêm tĩnh mạch .
1. Được quan sát mà không có bằng chứng rõ ràng về di chứng lâm sàng dai dẳng. 2. Phần lớn các trường hợp mù được báo cáo đều được giải quyết trong vòng 20 phút. Hầu hết bệnh nhân đã nhận được các tác nhân hóa trị liệu, bao gồm cisplatin. Một số trường hợp mù thoáng qua được báo cáo là có nguồn gốc từ võ não. 3. Những hiện tượng này thường được quan sát thấy ở những bệnh nhân được hóa trị liệu bằng cisplatin. * Những loại phản ứng có hại của thuốc này được rút ra thông qua các trường hợp phát sinh từ quá trình lưu hành thuốc trên thị trường và các trường hợp được ghi lại trong y văn. Bởi vì những phản ứng có hại này được báo cáo một cách tự phát từ một quần thể với quy mô không xác định nên không thể ước tính tần suất một cách đáng tin cậy và do đó được phân loại là không biết.	

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ:

Triệu chứng và dấu hiệu

Dữ liệu về quá liều ondansetron không đầy đủ. Trong phần lớn các trường hợp quá liều, các triệu chứng tương tự như các triệu chứng được mô tả ở những bệnh nhân dùng liều khuyến cáo (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Các biểu hiện quá liều, có báo cáo về rối loạn thị giác, táo bón nặng, hạ huyết áp, biểu hiện rối loạn vận mạch kèm theo block AV độ II thoáng qua.

Ondansetron có thể kéo dài khoảng QT phụ thuộc vào liều dùng. Trong trường hợp quá liều, nên theo dõi điện tâm đồ.

Trẻ em

Các trường hợp gặp hội chứng serotonin đã được báo cáo ở trẻ sơ sinh và trẻ em từ 12 tháng đến 2 tuổi sau khi vô tình sử dụng quá liều thuốc dùng đường uống (liều cao hơn mức khuyến cáo 4 mg/kg).

Điều trị

Không có thuốc giải độc đặc hiệu, do đó nên điều trị triệu chứng và hỗ trợ trong mọi trường hợp quá liều.

Việc điều trị tiếp theo phải được thực hiện theo chỉ định lâm sàng hoặc theo khuyến nghị của trung tâm chống độc quốc gia, nếu có.

Không khuyến cáo dùng Ipecacuanha để xử lý quá liều ondansetron, vì tác dụng của nó là không thể phát huy do tác dụng chống nôn của ondansetron.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC:

Nhóm dược lý: Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể serotonin.

Mã ATC: A04A A01.

Cơ chế tác dụng

Ondansetron là một chất đối kháng mạnh có tính chọn lọc cao của thụ thể 5HT₃ (thụ thể serotonin nhóm 3). Cơ chế tác dụng chính xác của nó trong việc kiểm soát buồn nôn và nôn vẫn chưa rõ ràng. Các tác nhân hóa trị liệu và xạ trị có thể gây giải phóng 5HT ở ruột non, khởi phát phản xạ nôn bằng cách kích hoạt các chất hướng tâm phế vị thông qua thụ thể 5HT₃. Ondansetron ngăn chặn sự khởi đầu



của phản xạ này. Kích hoạt dây thần kinh phế vị hướng tâm cũng có thể gây ra sự giải phóng 5HT ở vùng postrema, nằm trên đáy của tâm thất thứ tư, và điều này cũng có thể thúc đẩy quá trình nôn thông qua cơ chế trung tâm. Do đó, tác dụng của ondansetron trong việc kiểm soát buồn nôn và nôn do hóa trị và xạ trị gây độc tế bào có lẽ là do sự đối kháng của thụ thể 5HT₃ trên các tế bào thần kinh nằm ở cả hệ thần kinh ngoại biên và trung ương.

Cơ chế tác dụng gây buồn nôn và nôn sau phẫu thuật chưa được biết rõ nhưng có thể có những con đường chung dẫn đến buồn nôn và nôn do độc tế bào.

Ondansetron không làm thay đổi nồng độ prolactin trong huyết tương.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Vai trò của ondansetron trong tình trạng nôn do thuốc opioid vẫn chưa được xác định.

Kéo dài khoảng QT

Tác dụng của ondansetron trên khoảng QT được đánh giá trong một nghiên cứu chéo, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược và dương tính (moxifloxacin) ở 58 người 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 90% CI) về QTcF so với giả dược sau khi điều chỉnh mức cơ bản là 19,6 (21,5) mili giây. Ở liều thử nghiệm thấp hơn là 8 mg, sự khác biệt trung bình tối đa (giới hạn trên của 90% CI) về QTcF so với giả dược sau khi điều chỉnh mức cơ bản là 5,8 (7,8) mili giây.

Trong nghiên cứu này, không có phép đo QTcF nào lớn hơn 480 mili giây và không có khoảng QTcF kéo dài nào lớn hơn 60 mili giây. Không có thay đổi đáng kể nào được thấy trong các khoảng PR hoặc QRS điện tâm đồ đo được.

Trẻ em

Buồn nôn và nôn do hóa trị liệu (CINV)

Hiệu quả của ondansetron trong việc kiểm soát tình trạng nôn và buồn nôn do hóa trị ung thư gây ra đã được đánh giá trong một thử nghiệm ngẫu nhiên mù đôi ở 415 bệnh nhân từ 1 đến 18 tuổi (S3AB3006). Vào những ngày hóa trị, bệnh nhân được dùng ondansetron 5 mg/m² tiêm tĩnh mạch và ondansetron 4 mg uống sau 8-12 giờ hoặc ondansetron 0,45 mg/kg tiêm tĩnh mạch và giả dược uống sau 8-12 giờ. Sau hóa trị, cả hai nhóm đều nhận được 4 mg siro ondansetron 2 lần/ngày trong 3 ngày. Tỷ lệ kiểm soát hoàn toàn tình trạng nôn vào ngày hóa trị kém nhất là 49% (tiêm tĩnh mạch 5 mg/m² và ondansetron 4 mg uống) và 41% (tiêm tĩnh mạch 0,45 mg/kg và uống giả dược). Sau hóa trị, cả hai nhóm đều nhận được 4 mg siro ondansetron 2 lần/ngày trong 3 ngày. Không có sự khác biệt về tỷ lệ mắc chung hoặc tính 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 dược (S3AB4003) ở 438 bệnh nhân từ 1 đến 17 tuổi đã chứng minh khả năng kiểm soát hoàn toàn tình trạng nôn vào ngày hóa trị kém nhất trong:

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

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

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



Một nghiên cứu đơn nhóm, không so sánh, nhãn mờ khác (S3A239) đã nghiên cứu hiệu quả của một liều ondansetron tiêm tĩnh mạch 0,15 mg/kg, sau đó là hai liều ondansetron đường uống 4 mg cho trẻ em < 12 tuổi và 8 mg cho trẻ em trong độ tuổi ≥ 12 tuổi (tổng số trẻ n = 28). Kiểm soát hoàn toàn tình trạng nôn đã đạt được ở 42% bệnh nhân.

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

Bốn nghiên cứu mù đôi, đối chứng giả được đã được thực hiện ở 1469 bệnh nhân nam và nữ (2 đến 12 tuổi) được gây mê toàn thân. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng ondansetron tiêm tĩnh mạch liều duy nhất (0,1 mg/kg đối với bệnh nhi nặng từ 40 kg trở xuống, 4 mg đối với bệnh nhi nặng hơn 40 kg; số bệnh nhân = 735) hoặc giả được (số bệnh nhân = 734). Thuốc nghiên cứu được dùng trong ít nhất 30 giây, ngay trước hoặc sau khi gây mê. Ondansetron có hiệu quả hơn đáng kể so với giả được trong việc ngăn ngừa buồn nôn và nôn. Kết quả của những 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	Điểm cuối	Ondansetron (%)	Giả được (%)	p-value
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

CR = không có cơn nôn, cấp cứu hoặc rút lui

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC:

Hấp thu

Sau khi uống, ondansetron được hấp thu thụ động và hoàn toàn qua đường tiêu hóa và trải qua quá trình 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 các liều trên 8 mg, mức tăng phơi nhiễm toàn thân của ondansetron với liều lớn hơn tỷ lệ thuận; điều này có thể phản ánh sự giảm chuyển hóa lần đầu qua gan khi uống liều cao hơn. Sinh khả dụng trung bình ở nam giới khỏe mạnh sau khi uống một viên duy nhất 8 mg là khoảng 55 đến 60%. Sinh khả dụng sau khi dùng đường uống tăng nhẹ khi dùng cùng thức ăn nhưng không bị ảnh hưởng bởi thuốc kháng acid. Các nghiên cứu ở những người tình nguyện cao tuổi khỏe mạnh đã cho thấy sự gia tăng nhẹ, nhưng không đáng kể về mặt lâm sàng, liên quan đến tuổi tác cả về sinh khả dụng đường uống (65%) và thời gian bán hủy (5 giờ) của ondansetron.

Phân bố của ondansetron sau khi dùng đường uống, tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch ở người lớn là tương tự nhau với thời gian bán hủy cuối cùng khoảng 3 giờ và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định khoảng 140 L. Mức phơi nhiễm toàn thân tương đương đạt được sau khi tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch ondansetron.



Truyền tĩnh mạch 4 mg ondansetron trong 5 phút cho 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.

Sau khi dùng thuốc đạn ondansetron, nồng độ ondansetron trong huyết tương có thể được phát hiện trong khoảng từ 15 đến 60 phút sau khi dùng thuốc. Nồng độ tăng tuyến tính cho đến khi đạt được nồng độ đỉnh 20-30 ng/ml, thường là 6 giờ sau khi dùng thuốc. Sau đó, nồng độ trong huyết tương sẽ giảm nhưng với tốc độ chậm hơn so với khi dùng thuốc uống do ondansetron tiếp tục được hấp thu. Sinh khả dụng tuyệt đối của ondansetron từ thuốc đạn là khoảng 60% và không bị ảnh hưởng bởi giới tính. Thời gian bán hủy của giai đoạn thải trừ sau khi dùng thuốc đạn được xác định bởi tốc độ hấp thu ondansetron và trong khoảng 6 giờ. Ở phụ nữ, thời gian bán hủy tăng lên một lượng nhỏ, không đáng kể về mặt lâm sàng so với nam giới.

Phân bố

Ondansetron không gắn kết nhiều với protein (70-76%).

Chuyển hóa và thải trừ

Ondansetron được đào thải chủ yếu bằng chuyển hóa ở gan thông qua nhiều con đường enzym. Dưới 5% liều hấp thu được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu. Sự thiếu hụt enzym CYP2D6 không ảnh hưởng đến dược động học của ondansetron. Các đặc tính dược động học của ondansetron không thay đổi khi dùng liều lặp lại.

Đối tượng đặc biệt

Giới tính

Sự khác biệt về giới được thể hiện trong việc sử dụng ondansetron, trong đó phụ nữ có tỷ lệ và mức độ hấp thu cao hơn sau khi uống một liều và giảm độ thanh thải toàn thân cũng như thể tích phân bố (được điều chỉnh theo cân nặng).

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

Ở những trẻ em từ 1 đến 4 tháng tuổi ($n = 19$) trải qua phẫu thuật, độ thanh thải bình thường theo cân nặng chậm hơn khoảng 30% so với những bệnh nhân từ 5 đến 24 tháng tuổi ($n = 22$) nhưng có thể so sánh với những bệnh nhân từ 3 đến 12 tuổi. Thời gian bán hủy ở 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 dược động học ở nhóm bệnh nhân từ 1 đến 4 tháng tuổi có thể được giải thích một phần do tỷ lệ phần trăm tổng lượng nước trong cơ thể ở trẻ sơ sinh và trẻ em cao hơn và thể tích phân bố cao hơn đối với các thuốc hòa tan trong nước như ondansetron.

Ở trẻ em từ 3 đến 12 tuổi được phẫu thuật theo chương trình có gây mê toàn thân, các giá trị tuyệt đối về cả độ thanh thải và thể tích phân bố của ondansetron đều giảm so với giá trị ở người lớn. Cả hai thông số đều tăng tuyến tính theo cân nặng và đến khi 12 tuổi, các giá trị này đã tiệm cận với giá trị của người trưởng thành. 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 là 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 bình thường hóa nồng độ toàn thân ở trẻ em.

Phân tích dược động học dân số được thực hiện trên 428 đối tượng (bệnh nhân ung thư, bệnh nhân phẫu thuật và tình nguyện viên khỏe mạnh) từ 1 tháng đến 44 tuổi sau khi tiêm ondansetron qua đường tĩnh mạch. Dựa trên phân tích này, nồng độ 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 tuổi. Khối lượng có 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, ngoại trừ trẻ sơ sinh từ 1 đến 4 tháng tuổi. Không có thể kết luận liệu có sự giảm thêm độ thanh thải liên quan đến tuổi ở trẻ



số sinh từ 1 đến 4 tháng hay chỉ đơn giản là sự biến đổi cố hữu do số lượng đối tượng nghiên cứu ở nhóm tuổi này ít. Vì bệnh nhân dưới 6 tháng tuổi chỉ nhận được một liều duy nhất PONV nên độ thanh thải giảm dường như không có ý nghĩa lâm sàng.

Người cao tuổi

Các nghiên cứu giai đoạn sớm I ở những người tình nguyện cao tuổi khỏe mạnh cho thấy độ thanh thải giảm nhẹ liên quan đến tuổi tác và thời gian bán hủy của ondansetron tăng lên. Tuy nhiên, sự khác biệt lớn giữa các đối tượng dẫn đến sự trùng lặp đáng kể về các thông số dược 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 giữa bệnh nhân ung thư trẻ và cao tuổi đã đăng ký vào các thử nghiệm lâm sàng CINV để hỗ trợ khuyến nghị về liều lượng khác nhau cho người cao tuổi.

Dựa trên nồng độ ondansetron trong huyết tương và mô hình phản ứng phơi nhiễm gần đây hơn, tác động lớn hơn lên QTcF được dự đoán ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi so với người trưởng thành trẻ tuổi. Thông tin về liều lượng cụ thể được cung cấp cho bệnh nhân trên 65 tuổi và trên 75 tuổi khi dùng liều IV (xem phần *Liều dùng và cách dùng*).

Suy thận

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

Suy gan

Sau khi dùng đường 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 đến 32 giờ) và sinh khả dụng đường uống đạt gần 100% do chuyển hóa trước hệ thống giảm. Dược động học của ondansetron sau khi dùng dưới dạng thuốc đạn chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy gan.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Các nghiên cứu về sự phát triển của phôi thai ở chuột và thỏ không cho thấy bằng chứng về tác hại đối với thai nhi khi sử dụng ondansetron trong thời kỳ hình thành cơ quan ở mức tương ứng khoảng 6 và 24 lần liều uống tối đa được khuyến cáo cho người là 24 mg/ngày, tùy theo diện tích bề mặt cơ thể. Trong một nghiên cứu về độc tính trong quá trình phát triển trước và sau khi sinh, không có tác dụng nào đối với chuột mang thai cũng như sự phát triển trước và sau khi sinh của con, bao gồm hiệu suất sinh sản ở mức gấp khoảng 6 lần liều uống tối đa được khuyến nghị cho con người là 24 mg/ngày tùy theo diện tích bề mặt cơ thể.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI: Hộp 1 vỉ 5 ống x 2 ml; Hộp 1 vỉ 5 ống x 4 ml.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN: Bảo quản trong bao bì gốc ở nhiệt độ không quá 30°C.

HẠN DÙNG: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC: Tiêu chuẩn cơ sở.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC:

Joint Stock Company “Lekhim-Kharkiv”

Địa chỉ: Ukraine, 61115, Kharkiv region, Kharkiv, Severyna Pototskoho street, building 36 (Ukraine).