

Rx

IDRIKA 4 & 8

(Ondansetron tablet USP 4mg & 8mg)

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để 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.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên IDRIKA 4 chứa:

Thành phần hoạt chất: Ondansetron (dưới dạng ondansetron hydroclorid dihydrat)... 4mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose PH 102, anhydrous lactose, pregelatinized starch, magnesi stearat, Opadry Yellow 03B82943 (Hypromellose, titan dioxid, polyethylen glycol, iron oxide yellow)

Mỗi viên IDRIKA 8 chứa:

Thành phần hoạt chất: Ondansetron (dưới dạng ondansetron hydroclorid dihydrat)... 8mg

Thành phần tá dược: Microcrystalline cellulose PH 102, anhydrous lactose, pregelatinized starch, magnesi stearat, Opadry Yellow 03B82943 (Hypromellose, titan dioxid, polyethylen glycol, iron oxide yellow)

2. DẠNG BÀO CHẾ:

Dạng bào chế: Viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: Viên nén bao phim hai mặt lõm, màu vàng, hình viên nang, trơn cả hai mặt

3. CHỈ ĐỊNH

Người lớn:

Viên nén ondansetron được chỉ định để kiểm soát buồn nôn và nôn do hóa trị và xạ trị gây độc tế bào.

Viên nén ondansetron được chỉ định để ngăn ngừa buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV). Để điều trị PONV đang có, nên dùng đường tiêm.

Trẻ em:

Ondansetron được chỉ định để điều trị chứng buồn nôn và nôn do hóa trị liệu (CINV) ở trẻ em từ 6 tháng tuổi trở lên.

Chưa có nghiên cứu nào về việc sử dụng ondansetron đường uống trong 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

Hóa trị và xạ trị gây ra buồn nôn và nôn (CINV và RINV)

Người lớn

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



trọng của các tác nhân gây nôn.

Hóa trị và xạ trị gây nôn: Ondansetron có thể được sử dụng bằng đường trực tràng, đường uống (viên nén hoặc siro), tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Liều uống được khuyến cáo là 8mg uống 1 đến 2 giờ trước khi điều trị hóa chất 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 kéo dài. Đối với hóa trị liệu gây nôn cao, có thể dùng một liều duy nhất lên đến 24 mg ondansetron với 12 mg dexamethason natri phosphat đường uống, 1 đến 2 giờ trước khi hóa trị, có thể được sử dụng.

Để bảo vệ chống lại tình trạng nôn muộn hoặc kéo dài sau 24 giờ đầu tiên, điều trị bằng đường uống hoặc trực tràng với Ondansetron có thể được tiếp tục cho đến 5 ngày sau một đợt điều trị.

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

Trẻ em

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

Liều cho CINV có thể được tính toán 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 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.

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

Liều dùng dựa theo BSA (diện tích bề mặt cơ thể)

Ondansetron nên được dùng ngay trước khi hóa trị với liều tiêm tĩnh mạch duy nhất 5 mg/m².

Liều tiêm tĩnh mạch duy nhất không được vượt quá 8 mg.

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

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

Bảng 1: Liều dựa theo BSA cho hoá trị liệu ở trẻ ≥ 6 tháng tuổi và thanh thiếu niên

BSA	Ngày 1 ^{a,b}	Ngày 2 – 6 ^b
< 0,6 m ²	5 mg/m ² tiêm tĩnh mạch + 2 mg siro sau 12 giờ	2 mg siro mỗi 12 giờ
≥ 0,6 m ² to đến ≤ 1.2 m ²	5 mg/m ² tiêm tĩnh mạch + 4 mg siro hay dạng viên sau 12 giờ	4 mg siro hay dạng viên mỗi 12 giờ
≥ 1.2 m ²	5 mg/m ² tiêm tĩnh mạch + 8 mg siro hay dạng viên sau 12 giờ	8 mg siro hay dạng viên mỗi 12 giờ

^a: Liều tiêm tĩnh mạch không vượt quá 8 mg.

^b: Tổng liều trong 24 giờ không vượt quá liều cho người lớn 32 mg.

Liều dùng dựa theo trọng lượng cơ thể

Liều dùng dựa trên trọng lượng dẫn đến tổng liều hàng ngày cao hơn so với liều dùng BSA

Ondansetron hydrochlorid nên được dùng ngay trước khi hóa trị liệu với liều duy nhất 0,15 mg/kg tiêm tĩnh mạch. Liều tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 8 mg.

Tiêm tĩnh mạch 2 liều tiếp theo có thể được sử dụng trong khoảng thời gian 4 giờ.

Liều uống có thể bắt đầu sau 12 giờ sau đó và có thể được tiếp tục trong tối đa 5 ngày.

Tổng liều hàng ngày không được vượt quá liều người lớn 32 mg.

Bảng 2: Liều dựa theo trọng lượng cơ thể cho hoá trị liệu ở trẻ ≥ 6 tháng tuổi và thanh thiếu niên

Trọng lượng	Ngày 1 ^{a,b}	Ngày 2 – 6 ^b
-------------	-----------------------	-------------------------

≤ 10 kg	Lên tới 3 liều của 0,15 mg/kg mỗi 4 giờ	2 mg sirô mỗi 12 giờ
> 10 kg	Lên tới 3 liều của 0,15 mg/kg mỗi 4 giờ	4 mg sirô hay dạng viên mỗi 12 giờ

^a:Liều tiêm tĩnh mạch không vượt quá 8 mg.

^b:Tổng liều trong 24 giờ không vượt quá liều cho người lớn 32 mg.

Người cao tuổi

Ondansetron hydrochlorid dung nạp tốt ở bệnh nhân trên 65 tuổi. Không cần phải thay đổi liều dùng hoặc tần suất sử dụng.

Bệnh nhân suy thận: Không cần thay đổi liều dùng hàng ngày hoặc tần suất dùng thuốc, hoặc đường dùng thuốc.

Bệnh nhân suy gan: Độ thải trừ của ondansetron hydrochlorid giảm đáng kể và thời gian bán hủy trong huyết thanh kéo dài đáng kể ở những đối tượng bị suy giảm chức năng gan trung bình hoặc nặng. Ở những bệnh nhân này, không nên vượt quá tổng liều 8 mg mỗi ngày.

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 spartein và debrisoquin. Do đó, ở những bệnh nhân như vậy, dùng liều lặp lại sẽ làm cho mức độ tiếp xúc với thuốc không khác so với 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 bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

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

Để điều trị PONV đang có, nên tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Trẻ em

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

- Dạng bào chế dùng 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) cho mục đích này.

- Dạng tiêm:

Để phòng ngừa PONV ở bệnh nhi 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 trước đó cho đến trong khi khởi mê hoặc sau khi khởi mê.

Để điều trị PONV sau phẫu thuật ở bệnh nhi 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 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 cao tuổi

Kinh nghiệm vẫn còn hạn chế khi dùng ondansetron trong phòng ngừa và điều trị nôn và buồn nôn sau phẫu thuật ở người cao tuổi, tuy nhiên bệnh nhân trên 65 tuổi dung nạp tốt thuốc này khi đang hóa trị liệu.

Bệnh nhân suy thận: Không cần thay đổi liều dùng hàng ngày hoặc tần suất dùng thuốc, hoặc đường dùng thuốc.

Bệnh nhân suy gan: Độ thải trừ của ondansetron hydrochlorid giảm đáng kể và thời gian bán hủy trong huyết thanh kéo dài đáng kể ở những đối tượng bị suy giảm chức năng gan trung bình hoặc nặng. Ở những bệnh nhân này, không nên vượt quá tổng liều 8 mg mỗi ngày.

Bệnh nhân có sự trao đổi chất spartein/debrisoquin kém: Thời gian bán hủy của ondansetron hydrochlorid không bị thay đổi ở những đối tượng được phân loại là chuyển hoá kém spartein và debrisoquin. Do đó, ở những bệnh nhân này, việc dùng thuốc lặp lại sẽ dẫn đến nồng độ tiếp xúc thuốc không khác với những người bình thường. Không cần thay đổi liều dùng hàng ngày hoặc tần suất dùng thuốc.

Cách dùng

Thuốc nên được nuốt nguyên viên cùng với chất lỏng

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với ondansetron, các thuốc đối kháng chọn lọc 5-HT₃ khác hoặc các thành phần khác của thuốc.

Dùng chung với apomorphin.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

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 5-HT₃ chọn lọc khác. Các biến cố về hô hấp nên được điều trị theo triệu chứng và bác sĩ lâm sàng nên đặc biệt chú ý đến chúng vì đây là dấu hiệu báo trước của phản ứng quá mẫn.

Ondansetron gây kéo dài khoảng QT phụ thuộc vào liều lượng. Ngoài ra, các trường hợp gây xoắn đỉnh đã được báo cáo sau tiếp thị ở những bệnh nhân sử dụng ondansetron. Tránh dùng ondansetron ở những bệnh nhân có hội chứng QT kéo dài bẩm sinh. Ondansetron nên được dùng thận trọng cho những bệnh nhân có hoặc có thể bị kéo dài QTc, bao gồm bệnh nhân có bất thường về điện giải, suy tim sung huyết, loạn nhịp tim hoặc bệnh nhân đang dùng các thuốc khác dẫn đến kéo dài QT hoặc bất thường về điện giải.

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

Đã có những báo cáo sau tiếp thị mô tả bệnh nhân bị hội chứng serotonin (bao gồm tình trạng tâm thần bị thay đổi, mất ổn định thần kinh tự chủ 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 serotonin noradrenalin (SNRIs)). Nếu 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.

Do ondansetron làm tăng thời gian vận chuyển của ruột già, nên theo dõi những bệnh nhân có dấu hiệu tắc ruột bán cấp sau khi dùng thuốc.

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

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về không dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Trẻ em

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

Kiểm soát buồn nôn và nôn do điều trị ung thư bằng hóa trị (CINV)

Khi tính liều trên cơ sở mg/kg và dùng ba liều cách nhau 4 giờ, tổng liều hàng ngày sẽ cao hơn nếu dùng một liều duy nhất 5 mg/m² và liều uống sau đó. Hiệu quả so sánh của hai chế độ dùng thuốc khác nhau này chưa được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. So sánh giữa các thử nghiệm cho thấy hiệu quả tương tự đối với cả hai phác đồ.

Thiếu máu cơ tim

Các trường hợp thiếu máu cục bộ cơ tim đã được báo cáo ở những bệnh nhân được điều trị bằng ondansetron. Ở một số bệnh nhân, đặc biệt trong trường hợp tiềm 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 cục bộ cơ tim.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có khả năng sinh con

Phụ nữ có khả năng sinh con nên cân nhắc sử dụng biện pháp tránh thai

Phụ nữ có thai

Dựa trên kinh nghiệm sử dụng thuốc ở người từ các nghiên cứu dịch tễ học, 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 bổ sung trên 10.000 phụ nữ được điều trị; nguy cơ tương đối được điều chỉnh, 1,24, (KTC 95% 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 đối với độc tính sinh sản.

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

Phụ nữ cho con bú

Các thử nghiệm cho thấy ondansetron được bài tiết vào sữa của động vật đang cho con bú. Do đó, các bà mẹ dùng ondansetron không nên cho con bú sữa mẹ.

Khả năng sinh sản

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

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

Trong các kiểm tra tâm thần vận động, thì ondansetron không làm suy giảm tinh thần, biểu hiện cũng không gây ra an thần.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Không có bằng chứng cho thấy ondansetron gây ra hoặc ức chế chuyển hóa của các loại thuốc khác thường dùng chung. Các nghiên cứu cụ thể cho thấy không có tương tác dược động học khi dùng ondansetron với rượu, temazepam, furosemid, alfentanil, tramadol, morphin, lidocain, thiopental và propofol.

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

Cần thận trọng khi dùng chung ondansetron với các thuốc kéo dài khoảng QT và/hoặc gây ra các bất thường về điện giải.

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

Thuốc serotonin (ví dụ: SSRI và SNRI): Đã có các báo cáo sau tiếp thị mô tả bệnh nhân mắc hội chứng serotonin (bao gồm tình trạng tâm thần bị thay đổi, mất ổn định thần kinh tự chủ và bất

thường thần kinh cơ) sau khi sử dụng đồng thời ondansetron và các thuốc serotonergic khác (bao gồm SSRI và SNRI).

Apomorphin: Dựa trên các báo cáo về tình trạng hạ huyết áp nghiêm trọng 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 thuốc gây cảm ứng mạnh CYP3A4 (tức là phenytoin, carbamazepin và rifampicin), độ thanh thải của ondansetron đường uống tăng và giảm nồng độ ondansetron trong máu.

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

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các tác dụng không mong muốn liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và tần số. Các tần số được định nghĩa là: rất thường gặp (1/10), thường gặp (1/100 đến <1/10), ít gặp (1/1000 đến <1/100), hiếm (1/10.000 đến <1/1000) và rất hiếm gặp (<1/10.000). Các tác dụng phụ rất thường gặp, thường gặp và ít gặp thường được xác định từ dữ liệu thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ mắc trong giả được đã được tính đến. Các tác dụng phụ hiếm và rất hiếm gặp thường được xác định từ dữ liệu sau khi thuốc lưu hành.

Các tần số sau đây được ước tính ở liều khuyến nghị chuẩn của ondansetron theo chỉ định và công thức.

Rối loạn hệ miễn dịch	
Hiếm	Phản ứng quá mẫn ngay lập tức, đôi khi nghiêm trọng bao gồm sốc phản vệ.
Thần kinh trung ương	
Rất thường gặp	Đau đầu
Ít gặp	Động kinh, rối loạn vận động (bao gồm các phản ứng ngoại tháp như loạn trương lực cơ, cơn xoay mắt và rối loạn vận động), được quan sát mà không có bằng chứng về di chứng lâm sàng kéo dài.
Hiếm gặp	Chóng mặt khi tiêm tĩnh mạch nhanh.
Mắt	
Hiếm	Rối loạn thị giác thoáng qua (như mờ mắt), chủ yếu trong khi tiêm tĩnh mạch.
Rất hiếm gặp	Mù thoáng qua, chủ yếu là trong khi tiêm tĩnh mạch.
Rối loạn tim mạch	
Ít gặp	Rối loạn nhịp tim, đau ngực có hoặc không có làm hạ thấp đoạn ST, nhịp tim chậm.
Rất hiếm gặp	Thay đổi ECG thoáng qua bao gồm kéo dài khoảng QT, Chủ yếu là dùng ondansetron tiêm tĩnh mạch.
Rối loạn mạch máu	
Thường gặp	Cảm giác ấm hoặc đỏ bừng
Ít gặp	Hạ huyết áp
Rối loạn hệ 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 triệu chứng các chỉ số chức năng gan. Thường gặp ở những bệnh nhân được hóa trị liệu với cisplatin.
Trẻ em	
Tác dụng phụ ở trẻ em và thanh thiếu niên tương tự những gì được thấy ở người lớn.	

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng và dấu hiệu

Kinh nghiệm về quá liều ondansetron còn hạn chế. Trong phần lớn các trường hợp, triệu chứng biểu hiện tương tự như các triệu chứng đã được báo cáo ở liều khuyến cáo.

Các biểu hiện bao gồm rối loạn thị giác, táo bón nặng, hạ huyết áp và ngất do phản xạ thần kinh phế vị với block nhĩ-thất độ II thoáng qua.

Điều trị

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

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

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm điều trị: Thuốc chống nôn, đối kháng thụ thể 5-HT₃.

Mã ATC: A04AA01

Ondansetron là một chất đối kháng thụ thể 5-HT₃ mạnh, có tính chọn lọc cao. Cơ chế tác động chính trong việc kiểm soát buồn nôn và nôn chưa được biết. Các tác nhân hóa trị và xạ trị có thể gây giải phóng serotonin (5-HT) ở ruột non và gây phản xạ nôn bằng cách hoạt hóa dây thần kinh phế vị thông qua thụ thể 5-HT₃. Ondansetron ức chế thụ thể này dẫn tới ức chế sự khởi đầu phản xạ nôn. Tương tự như vậy: hoạt hóa dây thần kinh phế vị cũng có thể gây giải phóng 5-HT trong vùng kích thích thụ thể hóa học ở sán não thất IV và gây nôn qua cơ chế trung tâm nên phản xạ này cũng bị ondansetron ức chế do tác dụng ức chế thụ thể ở sán não thất IV. Các cơ chế chống buồn nôn và nôn sau phẫu thuật chưa được biết rõ, nhưng có lẽ cũng theo cơ chế chống nôn và buồn nôn do nhiễm độc tế bào.

Ondansetron không làm thay đổi nồng độ prolactin trong huyết tương. Tác dụng của ondansetron chống nôn do các thuốc opioid chưa được thiết lập.

Trẻ em

Kiểm soát buồn nôn và nôn do điều trị ung thư bằng hóa trị (CINV)

Hiệu quả của ondansetron trong việc kiểm soát nôn và buồn nôn do hóa trị ung thư 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 tiêm tĩnh mạch 5 mg/m² + ondansetron 4 mg uống sau 8-12 giờ hoặc ondansetron 0,45 mg/kg tiêm tĩnh mạch + giả dược sau 8-12 giờ. Sau hóa trị, cả hai nhóm đều dùng 4 mg si rô ondansetron hai lần mỗi ngày trong 3 ngày. Kiểm soát hoàn toàn nôn vào các ngày nặng nhất là 49% (5 mg/m² tiêm tĩnh mạch + ondansetron 4 mg uống) và 41% (0,45 mg/kg tiêm tĩnh mạch + giả dược uống). Sau hóa trị, cả hai nhóm đều dùng 4 mg si rô ondansetron hai lần mỗi ngày trong 3 ngày.

Một thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên mù đôi (S3AB4003) ở 438 bệnh nhân từ 1 đến 17 tuổi đã chứng minh sự kiểm soát hoàn toàn nôn trong ngày hóa trị nặng nhất ở:

- 73% bệnh nhân khi dùng ondansetron tiêm tĩnh mạch với liều 5 mg/m² tiêm tĩnh mạch cùng với 2-4 mg dexamethasone uống.
- 71% bệnh nhân khi dùng ondansetron dưới dạng si rô với liều 8 mg + 2-4 mg dexamethasone

uống vào những ngày hóa trị.

Sau hóa trị, cả hai nhóm đều dùng 4 mg sirô ondansetron hai lần mỗi ngày trong 2 ngày.

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

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

Phòng ngừa buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV)

Hiệu quả của liều ondansetron duy nhất trong phòng ngừa buồn nôn và nôn sau phẫu thuật đã được nghiên cứu trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, dùng giả dược ở 670 trẻ từ 1 đến 24 tháng tuổi (trẻ sơ sinh ≥ 4 tuần, cân nặng ≥ 3 kg). Bao gồm các đối tượng đã có kế hoạch phẫu thuật chọn gây mê toàn thân và có tình trạng ASA III. Liều đơn ondansetron 0,1 mg/kg được dùng trong vòng 5 phút sau khi gây mê. Tỷ lệ đối tượng bệnh nhân dùng giả dược có ít nhất 1 lần nôn trong 24 giờ (ITT) lớn hơn so với những người dùng ondansetron (28% so với 11%, p < 0,0001).

4 nghiên cứu mù đôi, kiểm soát giả dược đã được thực hiện ở 1469 bệnh nhi nam và nữ (2 đến 12 tuổi) được gây mê toàn thân. Bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên một liều ondansetron tiêm tĩnh mạch (0,1 mg/kg cho bệnh nhân nhi nặng 40 kg trở xuống, 4 mg cho bệnh nhân nhi nặng hơn 40 kg; số bệnh nhân = 735) hoặc giả dược (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 dược 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 kết thúc	Ondansetron %	Giả dược	Giá trị p %
S3A380	CR	68	39	$\leq 0,001$
S3GT09	CR	61	35	$\leq 0,001$
S3A381	CR	53	17	$\leq 0,001$
S3GT11	Không buồn nôn	64	51	0,004
S3GT11	Không nôn	60	47	0,004

CR = không nôn, được điều trị hoặc ngưng.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Sau khi uống, ondansetron được hấp thu thụ động và hoàn toàn qua đường tiêu hóa và trải qua quá trình trao đổi chất đầu tiên. Nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 30ng/ml đạt được khoảng 1,5 giờ sau khi dùng liều 8 mg. Đối với liều trên 8 mg, sự gia tăng nồng độ tiếp xúc toàn thân ondansetron với liều lớn hơn theo tỷ lệ; điều này có thể cho thấy việc giảm trong quá trình chuyển hóa lần đầu ở liều uống cao hơn. Sinh khả dụng sau khi uống tăng nhẹ khi có sự hiện diện của thực phẩm 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, cả sinh khả dụng đường uống (65%) và thời gian bán thải (5 giờ) của ondansetron tăng có liên quan đến tuổi tác.

Sự khác biệt về giới tính đã được thể hiện trong việc phân bố ondansetron, với nữ có tỷ lệ và mức độ hấp thu cao hơn sau khi uống và giảm độ thanh thải toàn thân và thể tích phân phối (thay đổi theo cân nặng). Việc phân bố ondansetron đường uống, tiêm bắp (IM) và tiêm tĩnh mạch (IV)

tương tự với thời gian bán hủy sau khoảng 3 giờ và thể tích phân bố ở trạng thái ổn định khoảng 140L. Nồng độ toàn thân đạt được tương đương khi dùng ondansetron IM và IV.

Tiêm truyền tĩnh mạch liều ondansetron 4 mg trong hơn 5 phút dẫn đến nồng độ đỉnh trong huyết tương khoảng 65ng/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 đặt ondansetron, nồng độ ondansetron trong huyết tương có thể được tìm thấy trong khoảng từ 15 đến 60 phút sau khi dùng thuốc.

Nồng độ tăng tuyến tính, cho đến khi đạt được nồng độ tối đa 20-30ng / ml, thường 6 giờ sau khi dùng thuốc. Sau đó nồng độ trong huyết tương giảm, nhưng chậm hơn khi dùng liều uống do tiếp tục hấp thu ondansetron. Sinh khả dụng tuyệt đối của ondansetron dạng thuốc đặt là khoảng 60% và không bị ảnh hưởng bởi giới tính. Thời gian bán hủy của giai đoạn thải trừ sau khi sử dụng thuốc đặt được xác định bởi tốc độ hấp thu của ondansetron, không phải độ thanh thải toàn thân và khoảng 6 giờ. Ở nữ cho thấy có sự gia tăng nhẹ, không đáng kể về mặt lâm sàng, thời gian bán thải tăng với nam giới.

Ondansetron không gắn kết cao với protein (70-76%). Ondansetron được thải trừ 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. Khi thiếu enzym CYP2D6 (debrisoquin đa hình) không ảnh hưởng đối với 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

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

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

Ở bệnh nhân nhi từ 3 đến 12 tuổi khi phẫu thuật bằng gây mê toàn thân, các giá trị tuyệt đối của độ thanh thải và thể tích phân phối của ondansetron đều giảm so với bệnh nhân trưởng thành. Cả hai thông số đều tăng tuyến tính với trọng lượng và đến 12 tuổi, các giá trị dần dần tương đương người trưởng thành. Khi độ thanh thải và thể tích phân bố chuẩn hóa theo trọng lượng cơ thể, các giá trị của các thông số này tương đương nhau giữa các nhóm tuổi khác nhau. Sử dụng liều theo trọng lượng bù cho những thay đổi liên quan đến tuổi và có hiệu quả trong cải thiện nồng độ tiếp xúc toàn thân ở bệnh nhân nhi.

Phân tích dược động học 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 tĩnh mạch ondansetron. Dựa trên phân tích này, diện tích dưới đường cong (AUC) của ondansetron sau khi uống hoặc tiêm tĩnh mạch (IV) ở trẻ em và thanh thiếu niên tương đương với người lớn, ngoại trừ trẻ sơ sinh từ 1 đến 4 tháng tuổi. Thể tích phân bố liên quan đến tuổi và thấp hơn ở người lớn so với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Độ thanh thải có liên quan đến cân nặng nhưng không liên quan đến tuổi, ngoại trừ trẻ sơ sinh từ 1 đến 4 tháng tuổi. Không có kết luận liệu độ thanh thải có giảm liên quan đến tuổi ở trẻ sơ sinh từ 1 đến 4 tháng hay chỉ đơn giản là sự biến đổi do số lượng đối tượng nghiên cứu ở nhóm tuổi này thấp. Vì bệnh nhân dưới 6 tháng tuổi chỉ dùng một liều duy nhất trong PONV, nên độ thanh thải giảm không có khả năng liên quan đến lâm sàng.

Ở những bệnh nhân bị 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 dùng ondansetron IV, dẫn đến giảm nhẹ, nhưng không

đáng kể về mặt lâm sàng, tăng thời gian bán thải (5,4 giờ). Một nghiên cứu ở những bệnh nhân bị suy thận nặng cần chạy thận nhân tạo thường xuyên (nghiên cứu giữa các phương pháp thẩm tách) cho thấy được động học của ondansetron về cơ bản không thay đổi sau khi dùng IV.

Các nghiên cứu cụ thể ở người già hoặc bệnh nhân suy thận đã được giới hạn ở tiêm tĩnh mạch (IV) và uống. Tuy nhiên, thời gian bán hủy của ondansetron được dự đoán khi dùng đường trực tràng ở những bệnh nhân này sẽ tương tự như ở những người tình nguyện khỏe mạnh, vì tỷ lệ thải trừ ondansetron sau dùng đường trực tràng không được xác định bởi độ thanh thải toàn thân. Sau khi 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 100% do giảm chuyển hóa toàn thân. Dược động học của ondansetron sau khi dùng như thuốc đặt chưa được đánh giá ở bệnh nhân suy gan.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:

Hộp 03 vỉ x 10 viên

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Bảo quản ở nhiệt độ không quá 30°C. Tránh ánh sáng

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất

Tiêu chuẩn: USP

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất tại Ấn Độ bởi:

ZYDUS LIFESCIENCES LIMITED

Kundaim Industrial Estate, Plot No. 203-213, Kundaim, Goa - 403 115, Ấn Độ

