

ONDANSETRON BIDIPHAR 8mg/4ml

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

1. Thành phần công thức thuốc: Cho 1 ống 4 ml dung dịch tiêm:

Thành phần hoạt chất:

Ondansetron8 mg
(dưới dạng ondansetron hydroclorid dihydrat)

Thành phần tá dược: Acid citric khan, trinitrat citrat dihydrat, natri clorid, nước cất pha tiêm.

2. Dạng bào chế:

2.1. **Dạng bào chế:** Dung dịch tiêm

2.2. **Mô tả dạng bào chế:** Dung dịch trong, không màu hoặc vàng nhạt.

3. Chỉ định:

Người lớn:

Điều trị buồn nôn và nôn do hóa trị độc tế bào và xạ trị.

Phòng ngừa và điều trị buồn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV).

Trẻ em:

Điều trị buồn nôn và nôn do hóa trị (CINV) ở trẻ em ≥ 6 tháng tuổi.

Phòng ngừa và điều trị PONV ở trẻ em ≥ 1 tháng tuổi.

4. Liều dùng và cách dùng:

4.1. Liều dùng

Sân phẩm này chỉ dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

Hóa trị và xạ trị gây buồn nôn và nôn

Người lớn:

Khả năng gây nôn khi điều trị ung thư thay đổi tùy theo liều lượng và sự phối hợp các phác đồ hóa trị và xạ trị được sử dụng. Đường dùng và liều ondansetron nên linh hoạt trong khoảng 8-32 mg một ngày và được lựa chọn như dưới đây.

Hóa trị và xạ trị gây nôn:

Đối với hầu hết bệnh nhân đang được hóa trị hoặc xạ trị gây nôn, ondansetron nên được dùng dưới dạng tiêm tĩnh mạch chậm (không ít hơn 30 giây) hoặc tiêm bắp ngay trước khi điều trị, sau đó uống 8 mg mỗi 12 giờ.

Để ngăn cản tác dụng gây nôn chậm hoặc kéo dài sau 24 giờ đầu tiên, việc điều trị với ondansetron đường uống hoặc trực tràng nên được tiếp tục tới 5 ngày sau một đợt điều trị.

Hóa trị gây nôn cao: Đối với những bệnh nhân hóa trị gây nôn cao (ví dụ: cisplatin liều cao) ondansetron có thể được dùng bằng đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp. Có thể dùng đường uống hoặc trực tràng, tùy nhiên Ondansetron Bidiphar 8mg/4ml chỉ dùng đường tiêm/truyền.

Ondansetron cho thấy có hiệu quả như nhau trong các chế độ liều sau trong 24 giờ đầu hóa trị:

- Liều đơn 8 mg tiêm tĩnh mạch chậm (không ít hơn 30 giây) hoặc tiêm bắp ngay trước khi hóa trị.

- Liều 8 mg tiêm tĩnh mạch chậm (không ít hơn 30 giây) hoặc tiêm bắp ngay trước khi hóa trị, sau đó thêm hai lần tiêm tĩnh mạch (không ít hơn 30 giây) hoặc tiêm bắp các liều 8 mg cách nhau 4 giờ, hoặc truyền liên tục 1 mg/giờ trong tối đa 24 giờ.

- Liều khởi đầu truyền tĩnh mạch tối đa 16 mg được pha loãng trong 50-100 ml nước muối hoặc dịch truyền tương thích khác và truyền trong ít nhất 15 phút ngay trước khi hóa trị. Sau liều khởi đầu có thể tiêm tĩnh mạch thêm 2 liều 8 mg (không ít hơn 30 giây) hoặc tiêm bắp các liều cách nhau 4 giờ.

Không dùng liều đơn lớn hơn 16 mg do tăng nguy cơ kéo dài QT phụ thuộc liều.

Việc lựa chọn phác đồ liều nên được xác định bởi mức độ nghiêm trọng của tác nhân gây nôn.

Hiệu quả của ondansetron trong hóa trị gây nôn cao có thể được tăng cường bằng cách bổ sung một liều đơn tiêm tĩnh mạch dexamethason natri phosphat 20 mg, tiêm trước khi hóa trị.

Đề bảo vệ chống lại tác dụng gây nôn chậm hoặc kéo dài sau 24 giờ đầu tiên, việc điều trị với ondansetron đường uống nên được tiếp tục tới 5 ngày sau một đợt điều trị.

Trẻ em

CINV ở trẻ em ≥ 6 tháng tuổi và thanh thiếu niên

Liều cho CINV có thể được tính toán dựa trên diện tích bề mặt cơ thể (BSA) hoặc cân nặng - xem dưới đây. Trong các nghiên cứu lâm sàng nhi khoa, ondansetron truyền tĩnh mạch được pha loãng trong 25 đến 50 ml nước muối hoặc dịch truyền tương thích khác và truyền trong ít nhất 15 phút.

Liều dùng dựa trên cân nặng dẫn đến tổng liều hàng ngày cao hơn so với liều dùng dựa trên diện tích bề mặt cơ thể (BSA).

Dung dịch tiêm Ondansetron Bidiphar 8 mg/4 ml nên được pha loãng trong dextrose 5% hoặc natri clorid 0,9% hoặc dịch truyền tương thích khác và truyền tĩnh mạch trong ít

nhất 15 phút.

Không có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng được kiểm soát về việc sử dụng ondansetron trong dự phòng CINV chậm hoặc kéo dài.

Không có dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng có kiểm soát về việc sử dụng ondansetron trị buồn nôn và nôn do xạ trị ở trẻ em

Liều dùng dựa trên BSA:

Ondansetron nên được tiêm tĩnh mạch (IV) một liều đơn 5 mg/m² ngay trước khi hóa trị. Liều đơn tiêm tĩnh mạch không được vượt quá 8 mg.

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

Tổng liều trên 24 giờ (được chia làm các liều nhỏ) không được vượt quá liều 32 mg ở người lớn.

Bảng 1: Liều dựa trên BSA trong hóa trị ở trẻ em ≥ 6 tháng tuổi và thanh thiếu niên

BSA	Ngày 1 ^(a,b)	Các ngày 2-6 ^(b)
< 0,6 m ²	5 mg/m ² IV cùng với 2 mg si rô sau 12 giờ	2 mg si rô mỗi 12 giờ
≥ 0,6 m ² đến ≤ 1,2 m ²	5 mg/m ² IV cùng với 4 mg si rô hoặc viên nén sau 12 giờ	4 mg si rô hoặc viên nén mỗi 12 giờ
> 1,2 m ²	5 mg/m ² hoặc 8mg IV cùng với 8 mg si rô hoặc viên nén sau 12 giờ	8 mg si rô hoặc viên nén mỗi 12 giờ

a Liều tĩnh mạch không vượt quá 8 mg

b Tổng liều trong 24 giờ (chia thành các liều nhỏ) không vượt quá liều 32 mg ở người lớn.

Liều dùng dựa trên cân nặng cơ thể

Liều dùng dựa trên cân nặng dẫn đến tổng liều hàng ngày cao hơn so với liều dùng theo BSA.

Ondansetron nên được tiêm truyền tĩnh mạch một liều đơn 0,15 mg/kg ngay trước khi hóa trị. Liều đơn dùng tĩnh mạch không được vượt quá 8 mg.

Hai liều tiêm truyền tĩnh mạch bổ sung có thể được dùng cách nhau 4 giờ.

Liều dùng đường uống có thể bắt đầu sau 12 giờ và có thể tiếp tục trong tối đa 5 ngày (Bảng 2).

Tổng liều trên 24 giờ (chia thành các liều nhỏ) không vượt quá liều 32 mg ở người lớn.

Bảng 2: Liều dựa trên cân nặng trong hóa trị ở trẻ em ≥ 6 tháng tuổi và thanh thiếu niên

Cân nặng	Ngày 1 ^(a,b)	Các ngày 2-6 ^(b)
≤ 10 kg	Lên đến 3 liều 0,15 mg/kg IV mỗi 4 giờ	2 mg si rô mỗi 12 giờ
> 10 kg	Lên đến 3 liều 0,15 mg/kg IV mỗi 4 giờ	4 mg si rô hoặc viên nén mỗi 12 giờ

a Liều tĩnh mạch không vượt quá 8 mg

b Tổng liều trong 24 giờ (chia thành các liều nhỏ) không vượt quá liều 32 mg ở người lớn.

Người cao tuổi

Ở bệnh nhân từ 65 đến 74 tuổi, có thể theo lịch trình liều cho người trưởng thành. Tất cả các liều truyền tĩnh mạch nên 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 dùng tĩnh mạch ban đầu không được vượt quá 8 mg. Tất cả các liều truyền tĩnh mạch nên được pha loãng trong 50-100 ml nước muối hoặc dịch truyền tương thích khác và truyền trong 15 phút. Sau liều khởi đầu 8 mg có thể dùng thêm hai liều 8 mg, truyền tĩnh mạch trong 15 phút và cách nhau ít nhất 4 giờ.

Buôn nôn và nôn sau phẫu thuật (PONV):

Người lớn:

Trong dự phòng PONV ondansetron có thể dùng đường uống hoặc đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Ondansetron có thể được dùng liều đơn 4 mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm lúc khởi phát gây mê.

Trong điều trị PONV: Tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch chậm một liều duy nhất 4 mg.

Trẻ em:

PONV ở trẻ em ≥ 1 tháng tuổi và thanh thiếu niên:

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

Để điều trị PONV sau phẫu thuật ở trẻ em được tiến hành phẫu thuật khi gây mê toàn thân, tiêm tĩnh mạch chậm liều duy nhất ondansetron (không ít hơn 30 giây) với liều 0,1 mg/kg cho tới tối đa 4 mg.

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

Người cao tuổi:

Có rất ít kinh nghiệm trong việc sử dụng ondansetron trong phòng ngừa và điều trị PONV ở người cao tuổi, tuy nhiên ondansetron được dung nạp tốt ở những bệnh nhân trên 65

tuổi được hóa trị.

Dân số đặc biệt:

Bệnh nhân suy thận

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

Bệnh nhân suy gan

Độ thanh thải của ondansetron giảm đáng kể và thời gian bán thải thay đổi đáng kể ở những đối tượng suy gan trung bình hoặc suy gan nặng. Ở những bệnh nhân này tổng liều hàng ngày không nên vượt quá 8 mg và do đó khuyến cáo dùng đường tiêm truyền hoặc uống.

Bệnh nhân kém chuyển hóa spartein/ debrisoquin:

Thời gian bán thải của ondansetron không bị thay đổi trong các đối tượng được phân loại là người chuyển hóa kém spartein và debrisoquin. Do đó ở những bệnh nhân này liều lặp lại sẽ có mức độ phơi nhiễm thuốc không khác với mức độ của dân số nói chung. Không cần thay đổi liều hàng ngày hoặc tần suất dùng thuốc.

4.2. Cách dùng

Sân phẩm dùng đường tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc truyền tĩnh mạch.

Khi dùng đường truyền tĩnh mạch, Ondansetron Bidiphar 8 mg/4 ml phải được pha loãng trong các dung dịch tương thích sau:

- Natri clorid 0,9%

- Glucose 5%

- Ringer lactat

- Mannitol 10%

Thuốc tiêm sau khi pha trong các dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5%, Ringer lactat nên không dùng ngay phải bảo quản trong tủ lạnh (2-8°C) trong không quá 24 giờ.

Đối với thuốc tiêm pha trong dung dịch Mannitol 10% phải dùng ngay sau khi pha. Dung dịch sau khi pha loãng không bảo quản trong tủ lạnh.

4.3. Một số lưu ý đặc biệt về xử lý thuốc trước và sau khi sử dụng

Không được trộn lẫn trong cùng ống tiêm với các thuốc khác trừ các dung dịch tương thích trong phần 4.2. **Cách dùng**

5. Chống chỉ định

Qua mẫn với ondansetron hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

Dùng đồng thời với apomorphin.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc

Phản ứng quá mẫn đã được báo cáo ở những bệnh nhân có biểu hiện quá mẫn cảm với các thuốc đối kháng chọn lọc thụ thể 5HT₃ khác.

Nên điều trị triệu chứng các biến cố hô hấp và các bác sĩ lâm sàng phải đặc biệt chú ý đến chúng như tiền thân của các phản ứng quá mẫn.

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

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

Đã có các báo cáo hậu mại mô tả bệnh nhân có hội chứng serotonin (bao gồm tình trạng tâm thần thay đổi, bất ổn tự trị và bất thường thần kinh cơ) sau khi sử dụng đồng thời ondansetron và các thuốc serotonergic khác (kể cả thuốc ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI) và các thuốc ức chế tái hấp thu noradrenalin serotonin (SNRI)). Nếu điều trị đồng thời với ondansetron và các loại thuốc serotonergic khác được báo đảm lâm sàng, nên theo dõi bệnh nhân.

Do ondansetron làm tăng thời gian chuyển trong ruột già, bệnh nhân có dấu hiệu tắc nghẽn đường ruột bán cấp cần được theo dõi sau khi dùng.

Ở những bệnh nhân dùng ondansetron phòng ngừa buồn nôn và nôn trong phẫu thuật amidan vòm có thể che lấp xuất huyết. Do đó, những bệnh nhân này nên được theo dõi cẩn thận sau khi dùng ondansetron.

Thuốc tiêm Ondansetron Bidiphar 8mg/4ml chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi ống 4 ml dung dịch tiêm, nói cách khác về cơ bản là "không chứa natri".

Trẻ em:

Trẻ em được cho dùng ondansetron với các tác nhân hóa trị độc gan nên được theo dõi chặt chẽ suy giảm chức năng gan.

CINV:

Khi tính liều dựa trên mg/kg và dùng 3 liều cách nhau 4 giờ, tổng liều hàng ngày sẽ cao hơn nếu dùng một liều đơn 5 mg/m² và 1 liều uống tiếp sau đó. Hiệu quả so sánh của hai phác đồ 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 cho cả hai phác đồ.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú

7.1. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai

Chưa có thông tin về tính an toàn của ondansetron khi sử dụng trong thai kỳ người. Đánh giá các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật không cho thấy tác động có hại trực

tiếp hoặc gián tiếp đối với sự phát triển của phôi thai, hoặc thai nhi, quá trình mang thai và sự phát triển của từng giai đoạn trước và sau sinh. Tuy nhiên, vì các nghiên cứu trên động vật không phải lúc nào cũng dự đoán được phản ứng trên người nên việc sử dụng ondansetron trong thai kỳ không được khuyến cáo.

7.2. Thời kỳ cho con bú

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

7.3. Khả năng sinh sản

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

8. Tác động của thuốc khi lái xe và vận hành máy

Trong kiểm tra tâm thần vận động ondansetron không làm giảm hiệu suất làm việc cũng không gây ra an thần. Không có tác động bất lợi trên các hoạt động này được dự đoán từ dược lý của ondansetron.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc

9.1. Tương tác của thuốc

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

Các chất ức chế cytochrom P450: Ondansetron được chuyển hóa bởi nhiều enzym gan cytochrom P-450: CYP3A4, CYP2D6 và CYP1A2. Do sự đa dạng của các enzym chuyển hóa có khả năng chuyển hóa ondansetron, ức chế enzym hoặc giảm hoạt động của một enzym (ví dụ: thiếu hụt CYP2D6) thường được bù đắp bởi các enzym khác và dẫn đến ít thay đổi hoặc thay đổi không có ý nghĩa trong độ thanh thải tổng thể ondansetron hoặc liều dùng.

Cần thận trọng khi ondansetron được dùng đồng thời với các thuốc kéo dài khoảng QT và/hoặc gây bất thường điện giải.

Các thuốc kéo dài khoảng QT (như anthracyclin):

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 có độc tính tim (ví dụ các anthracyclin (như doxorubicin, daunorubicin) hoặc trastuzumab), thuốc kháng sinh (như erythromycin), thuốc chống nấm (như ketoconazol), thuốc chống loạn nhịp (như amiodaron) và thuốc chẹn beta (như atenolol hoặc timolol) có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim.

Các thuốc serotonergic (ví dụ: SSRI và SNRI): Đã có các báo cáo hậu mại mô tả bệnh nhân có hội chứng serotonin (bao gồm tình trạng tâm thần thay đổi, bất ổn tự trị 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 hạ huyết áp nghiêm trọng và mất ý thức khi ondansetron được dùng với apomorphin, chống chỉ định sử dụng đồng thời ondansetron với apomorphin.

Chất cảm ứng CYP3A4: Ở những bệnh nhân được điều trị bằng các chất cảm ứng mạnh CYP3A4 (chẳng hạn như phenytoin, carbamazepin và rifampicin), độ thanh thải đường uống của ondansetron 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.

9.2. Tương kỵ của thuốc

Không trộn lẫn với các thuốc khác trừ các dung dịch được đề cập trong phần **Liều dùng và cách dùng**.

10. Tác dụng không mong muốn:

Các tác dụng không mong muốn được liệt kê bên dưới theo phân loại hệ cơ quan và tần số xuất hiện. Tần số được định nghĩa 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 $< 1/1000$) và rất hiếm gặp ($< 1/10.000$).

Các tần số sau đây được ước tính theo liều khuyến cáo chuẩn của ondansetron.

Rối loạn hệ thống miễn dịch

Hiếm gặp Phản ứng quá mẫn tức thời đôi khi nghiêm trọng, kể cả phản vệ

Rối loạn hệ thần kinh

Rất thường Đau đầu

ít gặp Co giật, rối loạn vận động (kể cả 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 trong khi tiêm tĩnh mạch nhanh

Rối loạn mắt

Hiếm gặp Rối loạn tầm nhìn thoáng qua (chẳng hạn như: nhìn mờ) chủ yếu trong khi tiêm tĩnh mạch

Rất hiếm gặp Mù thoáng qua chủ yếu trong khi tiêm truyền tĩnh mạch⁽²⁾

Rối loạn tim

ít gặp Loạn nhịp tim, đau ngực có hoặc không kèm theo đoạn ST đi xuống, nhịp tim chậm

Hiếm gặp Kéo dài QTc (kể cả xoắn đỉnh)

Rối loạn mạch máu

Thường gặp Cảm giác ấm áp hoặc đỏ bừng

ít gặp Hạ huyết áp

Rối loạn hô hấp, ngực và trung thất

ít gặp Nấc cụt

Rối loạn tiêu hóa

Thường gặp Táo bón

Rối loạn gan mật

Thường gặp Tăng không triệu chứng trong các xét nghiệm chức năng gan⁽³⁾

Rối loạn chung và tình trạng nơi tiêm

Thường gặp Phản ứng tại chỗ tiêm

(1) Được quan sát thấy mà không có bằng chứng cuối cùng của di chứng lâm sàng dai dẳng.

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

(3) Những hiện tượng này đã được quan sát thấy phổ biến ở những bệnh nhân đang hóa trị với cisplatin.

11. Quá liều và cách xử trí:

11.1. Quá liều

Triệu chứng và dấu hiệu

Có rất ít kinh nghiệm về quá liều ondansetron. Trong phần lớn các trường hợp, các triệu chứng tương tự như các tác dụng không mong muốn đã được báo cáo ở những bệnh nhân đang dùng liều khuyến cáo. Các biểu hiện đã được báo cáo bao gồm rối loạn thị giác, táo bón nặng, hạ huyết áp và đợt ngất do thần kinh phế vị với block AV độ 2 thoáng qua.

Ondansetron làm kéo dài khoảng QT phụ thuộc liều. Khuyến cáo theo dõi ECG trong trường hợp quá liều.

Trở em

Các ca bệnh nhi có hội chứng serotonin đã được báo cáo sau khi dùng quá liều vô ý ondansetron trong uống (vượt quá lượng hấp thu ước tính 4 mg/kg) ở trẻ sơ sinh và trẻ em từ 12 tháng đến 2 tuổi.

11.2. Cách xử trí khi dùng thuốc quá liều

Không có thuốc giải độc đặc hiệu cho ondansetron, do đó trong mọi trường hợp nghi ngờ quá liều, điều trị triệu chứng và hỗ trợ nên được áp dụng khi thích hợp.

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

12. Thông tin về dược lý, lâm sàng

12.1. Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống nôn đối kháng serotonin (5HT₃)

Mã ATC: A04AA01

Dược lý và cơ chế tác dụng:

Ondansetron là một chất đối kháng thụ thể 5HT₃ mạnh, có chọn lọc cao. Phương thức hoạt động chính xác của nó trong kiểm soát buồn nôn và nôn chưa rõ. Các tác nhân hóa trị và xạ trị có thể gây phóng thích 5HT trong ruột non khởi phát phản xạ nôn mửa bằng cách hoạt hóa dây thần kinh phế vị qua thụ thể 5HT₃. Ondansetron chặn sự khởi đầu của phản xạ này. Việc hoạt hóa dây thần kinh phế vị cũng có thể gây phóng thích 5HT ở vùng postrema, ở sán non thất IV, và điều này cũng có thể thúc đẩy nôn qua cơ chế trung tâm. Do đó, tác dụng của ondansetron trong việc điều trị buồn nôn và nôn do hóa trị độc tế bào và xạ trị có lẽ là do sự đối kháng của các thụ thể 5HT₃ trên các noron nằm trong hệ thần kinh trung ương và ngoại vi. Các cơ chế tác dụng trong buồn nôn và nôn sau phẫu thuật chưa rõ nhưng có thể là chung các cơ chế với thuốc độc tế bào gây buồn nôn và ói mửa.

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

Vai trò của ondansetron trong nôn do opiat chưa được phát hiện.

12.2. Đặc tính dược động học

Khuynh hướng ondansetron sau khi uống, tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch ở người lớn tương tự nhau với thời gian bán thải cuối cùng khoảng 3 giờ và thể tích phân bố trạng thái ổn định khoảng 140 L. Phơi nhiễm toàn thân tương đương nhau sau khi tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch ondansetron.

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

Ondansetron gắn kết protein không cao (70-76%). Ondansetron được loại bỏ khỏi hệ tuần hoàn chủ yếu do chuyển hóa gan thông qua nhiều enzym. Ít hơn 5% liều hấp thu được bài tiết không đổi trong nước tiểu. Sự vắng mặt của enzym CYP2D6 (debrisoquin đa hình) 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.

Quần thể bệnh nhân đặc biệt

Giới tính

Sự khác biệt về giới tính đã được thể hiện trong khuynh

hướng của ondansetron, với phụ nữ có tỷ lệ và mức độ hấp thu lớn hơn sau liều uống và giảm độ thanh thải toàn thân và thể tích phân bố (được điều chỉnh theo trọng lượng).

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

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

Ở những bệnh nhi từ 3 đến 12 tuổi trải qua phẫu thuật với gây mê toàn thân, giá trị tuyệt đối độ thanh thải và thể tích phân bố của ondansetron giảm so với người trưởng thành.

Cả hai thông số đều tăng tuyến tính với cân nặng và đến 12 tuổi, các giá trị tiếp cận với người trưởng thành trẻ tuổi. Khi các giá trị độ thanh thải và thể tích phân bố được chuẩn hóa theo trọng lượng cơ thể, giá trị cho các thông số này tương tự nhau giữa các nhóm tuổi khác nhau. Sự dụng liều lượng dựa trên cân nặng bù đắp cho những thay đổi liên quan đến tuổi tác và có hiệu quả trong việc chuẩn hóa phơi nhiễm toàn thân ở bệnh nhi.

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

Người cao tuổi

Các nghiên cứu pha I sớm ở những người tình nguyện khỏe mạnh cao tuổi cho thấy độ thanh thải giảm liên quan tuổi tác và tăng thời gian bán thải của ondansetron. Tuy nhiên, sự khác nhau trên từng đối tượng dẫn đến sự chồng chéo đáng kể trong các thông số dược động học giữa người trẻ (<65 tuổi) và người già (≥ 65 tuổi), và không có sự khác biệt tổng thể về an toàn hoặc hiệu quả giữa bệnh nhân ung thư trẻ và cao tuổi tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng CINV để hỗ trợ một khuyến nghị liều khác nhau cho người cao tuổi.

Dựa trên nồng độ ondansetron trong huyết tương và mô hình phơi nhiễm - đáp ứng, tác động lớn hơn trên QTcF được dự đoán ở bệnh nhân ≥ 75 tuổi so với người trẻ tuổi. Thông tin liều lượng cụ thể được cung cấp cho bệnh nhân trên 65 tuổi và trên 75 tuổi đối với liều IV.

Suy thận

Ở những 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 dùng ondansetron IV, dẫn đến tăng thời gian bán thải nhưng không đáng kể về mặt lâm sàng (5,4 giờ). Một nghiên cứu ở những bệnh nhân suy thận nặng cần thẩm phân máu thường xuyên (nghiên cứu giữa các lần thẩm phân) cho thấy dược động học của ondansetron về cơ bản không thay đổi sau khi dùng IV.

Suy gan

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

13. Quy cách đóng gói:

Hộp 5 ống; Hộp 10 ống; Hộp 20 ống; Hộp 50 ống x 4 ml dung dịch tiêm.

14. Điều kiện bảo quản, hạn dùng, tiêu chuẩn chất lượng của thuốc

14.1 Điều kiện bảo quản: Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng, không đóng băng.

14.2 Hạn dùng: 36 tháng kể từ ngày sản xuất

Thuốc tiêm sau khi pha trong các dung dịch natri clorid 0,9%, glucose 5%, Ringer lactat nếu không dùng ngay phải bảo quản trong tủ lạnh (2-8°C) trong không quá 24 giờ.

Đối với thuốc tiêm pha trong dung dịch Mannitol 10% phải dùng ngay sau khi pha. Dung dịch sau khi pha loãng không bảo quản trong tủ lạnh.

14.3 Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS

15. Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất

CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC - TTYT BÌNH ĐỊNH (BIDIPHAR)

498 Nguyễn Thái Học, P. Quang Trung, Tp. Quy Nhơn, tỉnh Bình Định, Việt Nam

ĐT: 0256.3846500 - 3846040 * Fax: 0256.3846846