

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ОНДАНСЕТРОН
(ONDANSETRON)

Склад:

діюча речовина: ондансетрон;

1 таблетка містить ондансетрону гідрохлориду дигідрату у перерахуванні на ондансетрон 4 мг або 8 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, магнію стеарат, крохмаль прежелатинізований, титану діоксид (Е 171), гліцерол триацетат.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, білого або майже білого кольору, верхня та нижня поверхні яких опуклі. На розламі при розгляданні під лупою видно ядро, оточене одним суцільним шаром.

Фармакотерапевтична група. Протиблювальні засоби і препарати, що усувають нудоту. Антагоністи серотонінових 5HT₃-рецепторів. Ондансетрон.

Код АТХ А04А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ондансетрон гідрохлорид – це антагоніст рецепторів серотоніну підтипу 5HT₃. Механізми протиблювальної дії остаточно не встановлені. Відомо, що застосування променевої і цитотоксичної хіміотерапії призводить до вивільнення серотоніну (5HT) з ентохромафінних клітин тонкого кишечника. Ініціацію блювального рефлексу пов'язують із взаємодією серотоніну з рецепторами 5HT₃, розміщеними на аферентних закінченнях блукаючого нерва. Активація аферентних закінчень блукаючого нерва може спричинити вивільнення серотоніну у центральній нервовій системі з хеморецепторної тригерної зони, розташованої у ділянці дна четвертого шлуночка головного мозку. Вважається, що ондансетрон блокує ініціацію блювального рефлексу на рівні як аферентних закінчень блукаючого нерва, так і рецепторів серотоніну, розташованих у центральних відділах нервової системи.

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

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

Фармакокінетика.

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

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

Дані дослідження метаболізму ондансетрону *in vitro* свідчать, що він є субстратом ферментів системи цитохрому P450 печінки людини, включаючи CYP1A2, CYP2D6 і CYP3A4. Метаболізм ондансетрону здійснюється частіше ферментом CYP3A4. Оскільки метаболізм ондансетрону може здійснюватися кількома ферментами системи цитохрому P450, то при недостатності одного з ферментів сумарний кліренс ондансетрону суттєво не змінюється, оскільки недостача одного з ферментів буде компенсована іншими ферментами системи метаболізму.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нудота та блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією, променевою терапією. Профілактика нудоти та блювання у післяопераційному періоді.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату та до інших селективних антагоністів 5HT₃-рецепторів серотоніну.

Тяжкі порушення функції печінки, хірургічні операції на черевній порожнині.

Застосування ондансетрону разом з апоморфіном протипоказане, оскільки при їх сумісному застосуванні спостерігалися випадки сильної артеріальної гіпотензії та втрати свідомості.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальні дослідження показали, що ондансетрон не взаємодіє з алкоголем, темазепамом, фурсемідом, трамадолом або пропофолом.

Ондансетрон метаболізується різними ферментами цитохрому P450 печінки: CYP3A4, CYP2D6 та CYP1A2.

Завдяки різноманітності ферментів метаболізму ондансетрону гальмування або зменшення активності одного з них (наприклад генетичний дефіцит CYP2D6) у звичайних умовах компенсується іншими ферментами і не буде мати впливу або вплив на загальний кліренс креатиніну буде незначним, проте незважаючи на різноманітність метаболічних ферментів, у пацієнтів, які отримували

індуктори CYP3A4 (тобто фенітоїн, карбамазепін та рифампіцин), відзначено збільшення кліренсу ондансетрону, прийнятого перорально, та зниження у плазмі крові його концентрації.

Лікарські засоби, що подовжують інтервал QTc. У разі одночасного застосування ондансетрону з іншими препаратами, які подовжують інтервал QTc, потрібно ретельно зважити очікуваний терапевтичний ефект та потенційний ризик.

У нижчезазначеному списку представлено лікарські засоби, пов'язані з пролонгацією QTc інтервалу та/або тріпотінням/мерехтінням шлуночків («*torsade de pointes*»). Серед лікарських засобів перерахованих фармакологічних класів не обов'язково всі препарати пов'язані з подовженням інтервалу QTc та/або «*torsade de pointes*»:

- клас IA, антиаритмічні (хінідин, прокаїнамід, дизопірамід);
- клас III, антиаритмічні (аміодарон, соталол, ібутилід, дронедаарон);
- клас IC, антиаритмічні (флекаїнід, пропрафенон);
- протиблювальні (доласетрон, дроперидол, хлорпромазин, прохлорперазин);
- інгібітори тирозинкінази (вандетаніб, сунітиніб, нілотиніб, лапатиніб);
- антипсихотичні препарати (хлорпромазин, пімозид, галоперидол, зипразидон);
- антидепресанти (циталопрам, флуоксетин, венлафаксин, трициклічні/тетрациклічні антидепресанти, такі як амітриптилін, іміпрамін, мапротилін);
- опіоїди (метадон);
- домперидон;
- макролідні антибіотики та аналоги (еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин, такролімус);
- антибіотики класу хінолонів (моксифлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин);
- протималярійні (хінін, хлорохін);
- азольні протигрибкові препарати (кетоконазол, флуконазол, вориконазол);
- інгібітори гістондеацетилази (вориностат);
- агоністи β_2 -адренорецепторів (сальметерол, формотерол).

Препарати, що спричиняють порушення балансу електролітів. Слід уникати одночасного застосування ондансетрону з препаратами, які можуть порушити баланс електролітів. Приклади таких лікарських засобів:

- петльові, тіазидні та тіазидоподібні діуретики;
- проносні засоби та клізми;
- амфотерицин В;

- високі дози кортикостероїдів.

Наведені вище списки потенційно взаємодіючих препаратів не є вичерпними. Необхідно слідкувати за сучасними джерелами інформації для виявлення нових лікарських засобів, які подовжують інтервал QTc або спричиняють електролітні порушення.

Трамадол. За даними невеликої кількості клінічних досліджень, ондансетрон може зменшувати аналгетичний ефект трамадолу.

Апоморфін. Застосування ондансетрону разом з апоморфіну гідрохлоридом протипоказане, оскільки спостерігалися випадки сильної гіпотензії та втрати свідомості під час сумісного застосування (див. розділ «Протипоказання»).

Серотонінергічні препарати. Як і у разі застосування інших серотонінергічних агентів, серотоніновий синдром, потенційно небезпечний для життя стан, може виникнути при застосуванні протиблювального антагоніста рецепторів серотоніну 5HT₃, при поєднанні з іншими препаратами, які можуть впливати на систему серотонінергічних нейромедіаторів (включаючи триптани, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (C133C), інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (I33CH), літій, сибутрамін, фентаніл та його аналоги, декстрометорфан, трамадол, тапентадол, меперидин, метадон та пертазоцин або звіробій (*Hypericum perforatum*)), а також з препаратами, які знижують метаболізм серотоніну (такі як інгібітори MAO, включаючи лінезолід (антибіотик, який є оборотним неселективним інгібітором MAO) та метиленовий синій) (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Ондансетрон неефективний для попередження нудоти і блювання при захитуванні.

Є досвід перехресної гіперчутливості до різних антагоністів рецепторів 5HT₃. Тому при наявності гіперчутливості до одного з антагоністів рецепторів 5HT₃ аналогічна реакція до інших антагоністів може бути більш виражена внаслідок перехресних реакцій. У разі наявності навіть слабкої реакції гіперчутливості до одного з препаратів антагоністів 5HT₃-рецепторів не рекомендується його змінювати на інший, враховуючи можливість посилення реакції гіперчутливості.

Рідко при застосуванні ондансетрону спостерігаються тимчасові зміни ЕКГ, включаючи подовження інтервалу QT, залежно від дози та швидкості інфузії. За даними постмаркетингового спостереження, повідомляди про випадки тріпотіння/мерехтіння шлуночків («*torsade de pointes*») при застосуванні ондансетрону, тому слід з обережністю застосовувати препарат пацієнтам, які мають або у яких може розвинути подовження інтервалу QT. Випадки «*torsade de pointes*» можуть бути безсимптомними або супроводжуватися запамороченням, прискореним серцебиттям, непритомністю або судомою; цей стан може прогресувати до фібриляції шлуночків і раптової серцевої смерті.

Слід уникати застосування ондансетрону пацієнтам з вродженим синдромом подовження QT. Ондансетрон слід застосовувати з обережністю для лікування пацієнтів із порушеннями серцевого ритму або провідності, пацієнтам, яким застосовують протиаритмічні препарати або β-блокатори та які мають або у яких може розвинути подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів з порушенням електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю, брадиаритміями або пацієнтів, які лікуються іншими препаратами, що можуть спричинити подовження інтервалу QT або порушення електролітного балансу. Перед початком застосування слід скорегувати гіпокаліємію та гіпомагніємію.

Приклади факторів ризику розвитку тріпотіння/мерехтіння шлуночків: жіноча стать; вік від 65 років; базове подовження інтервалу QT/QTc; наявність генетичних порушень іонних каналів серця або регуляторних білків; наявність у сімейному анамнезі раптової серцевої смерті у віці до 50 років; захворювання серця (ішемія міокарда або інфаркт, гіпертрофії лівого шлуночка, кардіоміопатія, хвороби системи провідності); наявність аритмій (особливо шлуночкових аритмій, фібриляції передсердь); брадикардія (менше 50 ударів/хв); гострі неврологічні розлади (внутрішньочерепні або субарахноїдальні крововиливи, інсульт, внутрішньочерепна травма); незбалансованість харчування (розлади харчової поведінки, екстремальні дієти); цукровий діабет; вегетативна нейропатія.

Після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів був описаний серотоніновий синдром, що включає такі симптоми: зміни психічного стану (збудження, галюцинації, кома), вегетативна нестабільність (тахікардія, лабільний артеріальний тиск, гіпертермія), нервово-м'язові аберації (гіперрефлексія, порушення координації), шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея). При виникненні серотонінового синдрому лікування ондансетроном слід припинити та розпочати симптоматичне лікування. Якщо одночасне лікування ондансетроном та іншими серотонінергічними препаратами клінічно обґрунтовано, рекомендується відповідний нагляд за станом пацієнта (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Ондансетрон не впливає на систему цитохрому P450, але застосування інших препаратів, здатних впливати на активність цих ферментів, може призвести до зміни кліренсу та періоду напіввиведення ондансетрону.

Ондансетрон збільшує час транзиту через товстий кишечник, тому при наявності навіть слабких ознак кишкової непрохідності потрібен постійний нагляд за хворим, який отримує ондансетрон.

У дітей, які отримують ондансетрон разом із гепатотоксичними хіміотерапевтичними препаратами, потрібно ретельно стежити за можливими порушеннями функції печінки.

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

Застосування у період вагітності або період годування груддю.

Ондансетрон не слід призначати у період вагітності.

Невідомо, чи проникає ондансетрон у грудне молоко, тому годування груддю у період лікування слід припинити.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати внутрішньо.

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

Помірна еметогенна хіміотерапія та променева терапія.

Дорослим призначати 8 мг за 1-2 години до проведення лікування з наступним прийомом 8 мг кожні 12 годин. Для профілактики відстроченої або тривалої нудоти та блювання у наступні дні – по 8 мг 2 рази на добу протягом усього курсу хіміотерапії, а також 5 днів після її завершення. При виборі дози необхідно враховувати тяжкість блювання. При частковому опроміненні високими дозами абдомінальної ділянки призначати по 8 мг кожні 8 годин.

Препарат приймати протягом усього курсу хіміо- та променевої терапії, а також 1-2 дні (при необхідності 3-5 днів) після її закінчення.

Високоеметогенна хіміотерапія.

Дорослим внутрішньо призначати 24 мг ондансетрону (одночасно з дексаметазону фосфатом) за 1-2 години до початку хіміотерапії. Для профілактики відстроченого блювання у наступні дні – по 8 мг 2 рази на добу протягом усього курсу хіміотерапії, а також 5 днів після її завершення.

Діти. У даній лікарській формі препарат не застосовувати дітям віком до 4 років.

Безпосередньо перед хіміотерапією призначати ондансетрон (розчин для ін'єкцій) у вигляді одноразової внутрішньовенної ін'єкції.

Пероральне застосування розпочинати через 12 годин по 4 мг кожні наступні 12 годин і продовжувати до 5 днів. Загальна добова доза ондансетрону не має перевищувати 32 мг.

Післяопераційна нудота і блювання.

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

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

Для всіх видів терапії.

Хворі літнього віку.

Немає необхідності змінювати дозу препарату пацієнтам віком від 65 років.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Немає необхідності у зміні режиму дозування або шляху призначення препарату пацієнтам із порушенням функції нирок.

Пацієнти з помірною печінковою недостатністю.

У пацієнтів із помірними порушеннями функції печінки кліренс ондансетрону значно знижується, а період напіввиведення із сироватки крові – зростає. Для таких пацієнтів максимальна добова доза препарату не має перевищувати 8 мг.

Пацієнти із порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну.

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

Діти.

Дітям віком до 4 років препарат у даній лікарській формі не застосовувати.

Передозування.

На даний час існує мало інформації про передозування ондансетрону. У більшості випадків симптоми схожі на ті, що описані у пацієнтів, яким вводили рекомендовані дози.

Симптоми. У одного пацієнта після разового внутрішньовенного введення 72 мг ондансетрону розвинулась раптова сліпота (амавроз) тривалістю 2-3 хвилини у поєднанні з вираженим запором. У другого пацієнта після перорального прийому 48 мг ондансетрону розвинулась гіпотензія (та втрата свідомості). Після 4-хвилинної інфузії 32 мг ондансетрону спостерігався вазовагальний епізод із транзиторною блокадою серця другого ступеня. Нервово-м'язові порушення, вегетативна нестабільність, сонливість та короткі генералізовані тоніко-клонічні судоми (які минули після застосування бензодіазепіну) спостерігались у однорічної дитини, яка проковтнула 7 або 8 таблеток ондансетрону по 8 мг (доза приблизно у 40 разів вища, ніж рекомендована для дітей (0,1–0,15 мг/кг)). У всіх випадках ці явища повністю минали.

Лікування: відміна препарату, симптоматична та підтримуюча терапія. Застосування іпекакуани для лікування передозування ондансетрону не рекомендується, оскільки її дія не може виявитися через антиеметичний вплив ондансетрону. Специфічного антидоту немає.

Подальше ведення пацієнтів слід проводити за клінічними показаннями або, у разі можливості, згідно з рекомендаціями національного центру щодо отруєнь.

Ондансетрон подовжує інтервал QT у дозозалежній формі. У разі передозування рекомендується проведення ЕКГ-моніторингу.

Є повідомлення про випадки серотонінового синдрому у дітей молодшого віку після перорального передозування.

Побічні реакції.

Побічні реакції, інформацію про які наведено нижче, класифіковані за органами і системами та за частотою їх виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$).

У клінічних дослідженнях було встановлено, що найчастішими побічними реакціями були: головний біль (11 %), запор (4 %), відчуття тепла або припливи (< 1 %).

З боку імунної системи.

Рідко: алергічні реакції негайного типу, в окремих випадках тяжкі, включаючи анафілаксію, бронхоспазм, кропив'янку та ангіоневротичний набряк.

З боку центральної нервової системи.

Дуже часто: головний біль.

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

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

З боку органів зору.

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

З боку серцево-судинної системи.

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

Часто: відчуття тепла, припливи.

З боку дихальної системи та органів грудної клітки.

Нечасто: гикавка, кашель.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: запор, діарея, сухість у роті, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи.

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

Загальні порушення: слабкість, непритомність. Ці випадки спостерігаються головним чином у пацієнтів, які отримують хіміотерапевтичні препарати, що містять цисплатин.

Метаболізм.

Приблизно у 5 % пацієнтів було короткочасне підвищення більш ніж у два рази від верхньої межі норми SGOT і SGPT. Невідомо, чи пов'язане це збільшення з дозою або тривалістю терапії.

Повідомляли про печінкову недостатність і летальний наслідок у пацієнтів, хворих на рак, які отримували одночасно кілька препаратів, у тому числі потенційно гепатотоксичну цитотоксичну

хіміотерапію та антибіотики. Етіологія печінкової недостатності у цих випадках залишається неясною. Були також рідкісні повідомлення про гіпокаліємію.

Побічні реакції за даними післяреєстраційного спостереження.

Профіль побічних реакцій у дітей і підлітків можна було порівняти з таким у дорослих.

З боку імунної системи.

Рідко: реакції гіперчутливості, іноді тяжкі (набряк гортані, хрипле дихання, ларингоспазм і кардіопульмональний шок/зупинка серця).

З боку серцево-судинної системи.

Нечасто: інфаркт міокарда (<0,01 %), ішемія міокарда, стенокардія, біль у грудях з або без депресії ST сегмента, аритмії (у тому числі шлуночкова або надшлуночкова тахікардія, передчасні шлуночкові скорочення і фібриляція передсердь), електрокардіографічні зміни (в тому числі і другий ступінь блокади серця), серцебиття і непритомність.

Рідко і переважно при внутрішньовенному застосуванні ондансетрону, повідомляли про мінущі зміни на ЕКГ, включаючи подовження інтервалу QT, випадки тріпотіння/мерехтіння шлуночків, фібриляцію шлуночків, зупинку серця і раптовий летальний наслідок.

З боку органів зору.

Рідко повідомляли про випадки скороминущої сліпоти, як правило, у межах рекомендованого діапазону дозування і переважно під час внутрішньовенного введення. У більшості випадків сліпота минала протягом 20 хвилин.

З боку гепатобіліарної системи.

Безсимптомне підвищення показників функції печінки.

З боку центральної нервової системи.

Минуще запаморочення (<0,1 %) в основному під час або після завершення внутрішньовенної інфузії ондансетрону.

Нечасто (<1 %) повідомляли про екстрапірамідні реакції, включаючи окулогірний криз/ дистонічні реакції (дискінезія орально-лицьова, опістотонус, тремор), рухові розлади та дискінезії без стійких клінічних наслідків.

Серотоніновий синдром був відзначений при застосуванні 5-HT₃-антагоністів рецепторів (включаючи ондансетрону гідрохлорид) у поєднанні з іншими серотонінергічними препаратами та/або нейролептиками.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже рідко: бульозні реакції шкіри і слизових оболонок, у тому числі летальні, зокрема токсичні шкірні висипання, такі як синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Про ці реакції повідомляли у пацієнтів, які застосовують і інші лікарські засоби.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 1 блістеру в пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ОНДАНСЕТРОН

(ONDANSETRON)***Состав:***

действующее вещество: ондансетрон;

1 таблетка содержит ондансетрона гидрохлорида дигидрата в пересчете на ондансетрон 4 мг или 8 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза, магния стеарат, крахмал прежелатинизированный, титана диоксид (Е 171), глицерол триацетат.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой, белого или почти белого цвета, верхняя и нижняя поверхность которых выпуклая. На изломе при рассматривании под лупой видно ядро, окруженное одним сплошным слоем.

Фармакотерапевтическая группа. Противорвотные средства и препараты, устраняющие тошноту. Антагонисты серотониновых 5HT₃ рецепторов. Ондансетрон.
Код АТХ А04А А01.

Фармакологические свойства.***Фармакодинамика.***

Ондансетрон гидрохлорид – это антагонист рецепторов серотонина подтипа 5HT₃. Механизмы противорвотного действия окончательно не установлены. Известно, что применение лучевой и цитотоксической химиотерапии приводит к высвобождению серотонина (5HT) с энтерохромаффинных клеток тонкого кишечника. Инициацию рвотного рефлекса связывают со взаимодействием серотонина с рецепторами 5HT₃, размещенными на афферентных окончаниях блуждающего нерва. Активация афферентных окончаний блуждающего нерва может вызвать высвобождение серотонина в центральной нервной системе из хеморецепторной триггерной зоны, расположенной в области дна четвертого желудочка головного мозга. Считается, что ондансетрон блокирует инициацию рвотного рефлекса на уровне как афферентных окончаний блуждающего нерва, так и рецепторов серотонина, расположенных в центральных отделах нервной системы.

Ондансетрон оказывает седативное действие, но не вызывает изменения пролактина в плазме крови, не снижает психомоторную активность пациента.

Что касается механизмов противорвотного действия ондансетрона в послеоперационном периоде, то этот вопрос недостаточно изучен.

Фармакокинетика.

Биодоступность ондансетрона после приема внутрь составляет 60 %. В организме он активно метаболизируется, метаболиты выводятся с калом и мочой. После перорального приема максимальная концентрация достигается через полтора часа. Связь с белками плазмы крови составляет около 73 %. Большая часть введенной дозы метаболизируется в печени.

Период полувыведения – 3-4 часа; у лиц пожилого возраста – до 6-8 часов. Менее 10 % активного вещества выводится с мочой в неизменном виде.

Данные исследования метаболизма ондансетрона *in vitro* свидетельствуют, что он является субстратом ферментов системы цитохрома P450 печени человека, включая CYP1A2, CYP2D6 и CYP3A4. Метаболизм ондансетрона осуществляется чаще ферментом CYP3A4. Поскольку метаболизм ондансетрона может осуществляться несколькими ферментами системы цитохрома P450, то при недостаточности одного из ферментов суммарный клиренс ондансетрона существенно не меняется, поскольку нехватка одного из ферментов будет компенсирована другими ферментами системы метаболизма.

Клинические характеристики.

Показания.

Тошнота и рвота, вызванные цитотоксической химиотерапией, лучевой терапией. Профилактика тошноты и рвоты в послеоперационном периоде.

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к компонентам препарата и к другим селективным антагонистам 5HT₃-рецепторов серотонина.

Тяжелые нарушения функции печени, хирургические операции на брюшной полости.

Применение ондансетрона вместе с апоморфином противопоказано, поскольку при их совместном применении наблюдались случаи сильной артериальной гипотензии и потери сознания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Специальные исследования показали, что ондансетрон не взаимодействует с алкоголем, темазепамом, фуросемидом, трамадолом или пропофолом.

Ондансетрон метаболизируется различными ферментами цитохрома P450 печени: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2.

Благодаря разнообразию ферментов метаболизма ондансетрона торможение или уменьшение активности одного из них (например генетический дефицит CYP2D6) в обычных условиях компенсируется другими ферментами и не будет иметь влияния или влияние на общий клиренс креатинина будет незначительным, однако несмотря на разнообразие метаболических ферментов у пациентов, получавших индукторы CYP3A4 (то есть фенитоин, карбамазепин и рифампицин), отмечено увеличение клиренса ондансетрона, принятого перорально, и снижение в плазме крови его концентрации.

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QTc. В случае одновременного применения ондансетрона с другими препаратами, которые удлиняют интервал QTc, нужно тщательно взвесить ожидаемый терапевтический эффект и потенциальный риск.

В нижеследующем списке представлено примеры лекарственных средств, связанные с пролонгацией QTc интервала и/или трепетанием/мерцанием желудочков («*torsade de pointes*»). Среди лекарственных средств перечисленных фармакологических не обязательно все препараты связаны с удлинением интервала QTc и/или «*torsade de pointes*»:

- класс IA, антиаритмические (хинидин, прокаинамид, дизопирамид);
- класс III, антиаритмические (амиодарон, соталол, ибутилид, дронедазон);
- класс IC, антиаритмические (флекаинид, пропафенон);
- противорвотные (доласетрон, дроперидол, хлорпромазин, прохлорперазин);
- ингибиторы тирозинкиназы (вандетаниб, сунитиниб, нилотиниб, лапатиниб);
- антипсихотические препараты (хлорпромазин, пимозид, галоперидол, зипразидон);
- антидепрессанты (циталопрам, флуоксетин, венлафаксин, трициклические/тетрациклические антидепрессанты, такие как амитриптилин, имипрамин, мапротилин);
- опиоиды (метадон);
- домперидон;
- макролидные антибиотики и аналоги (эритромицин, кларитромицин, телитромицин, такролимус);
- антибиотики класса хинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин, ципрофлоксацин);
- противомаларийные (хинин, хлорохин);

- азольные противогрибковые препараты (кетоконазол, флуконазол, вориконазол);
- ингибиторы гистондеацетилазы (вориностат);
- агонисты β_2 -адренорецепторов (сальметерол, формотерол).

Препараты, вызывающие нарушение баланса электролитов. Следует избегать одновременного применения ондансетрона с препаратами, которые могут нарушить баланс электролитов. Примеры таких лекарственных средств:

- петлевые, тиазидные и тиазидоподобные диуретики;
- проносные средства и клизмы;
- амфотерицин В;
- высокие дозы кортикостероидов.

Приведенные выше списки потенциально взаимодействующих препаратов не являются исчерпывающими. Необходимо следить за современными источниками информации для выявления новых лекарственных средств, которые удлиняют интервал QTс или вызывают электролитные нарушения.

Трамадол. По данным небольшого количества клинических исследований, ондансетрон может уменьшать анальгетический эффект трамадола.

Апоморфин. Применение ондансетрона вместе с апоморфина гидрохлоридом противопоказано, поскольку наблюдались случаи сильной гипотензии и потери сознания во время совместного применения (см. раздел «Противопоказания»).

Серотонинергические препараты. Как и в случае применения других серотонинергических агентов, серотониновый синдром, потенциально опасное для жизни состояние, может возникнуть при применении противорвотного антагониста рецепторов серотонина 5HT₃, при сочетании с другими препаратами, которые могут влиять на систему серотонинергических нейромедиаторов (включая триптаны, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), литий, сибутрамин, фентанил и его аналоги, декстрометорфан, трамадол, тапентадол, меперидин, метадон и пертазоцин или зверобой (*Hypericum perforatum*)), а также с препаратами, снижающими метаболизм серотонина (такие как ингибиторы MAO, включая линезолид (антибиотик, который является обратимым неселективным ингибитором MAO) и метиленовый синий) (см. раздел «Особенности применения»).

Особенности применения.

Ондансетрон неэффективен для предупреждения тошноты и рвоты при укачивании.

Есть опыт перекрестной гиперчувствительности к различным антагонистам рецепторов 5HT₃. Поэтому при наличии гиперчувствительности к одному из антагонистов рецепторов 5HT₃ аналогичная реакция на других антагонистов может быть более выражена вследствие перекрестных реакций. При наличии даже слабой реакции гиперчувствительности к одному из препаратов антагонистов 5HT₃-рецепторов не рекомендуется его менять на другой, учитывая возможность усиления реакции гиперчувствительности.

Редко при применении ондансетрона наблюдаются временные изменения ЭКГ, включая удлинение интервала QT в зависимости от дозы и скорости инфузии. По данным постмаркетингового наблюдения, сообщали о случаях трепетания/мерцания желудочков («*torsade de pointes*») при применении ондансетрона, поэтому следует с осторожностью применять пациентам, которые имеют или в которых может развиваться удлинение интервала QT. Случаи «*torsade de pointes*» могут быть бессимптомными или сопровождаться головокружением, учащенным

сердцебиением, обмороками или судорогами; это состояние может прогрессировать до фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти.

Следует избегать применения ондансетрона пациентам с врожденным синдромом удлинения QT. Ондансетрон следует применять с осторожностью пациентам с нарушениями сердечного ритма или проводимости, пациентам, которым применяют антиаритмические препараты или β -блокаторы и которые имеют или в которых может развиваться удлинение интервала QT, включая пациентов с нарушением электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями или пациентов, которые лечатся другими препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушения электролитного баланса. Перед началом применения следует скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию.

Примеры факторов риска развития трепетания/мерцания желудочков: женский пол, возраст от 65 лет; базовое удлинение интервала QT/QTc; наличие генетических нарушений ионных каналов сердца или регуляторных белков; наличие в семейном анамнезе внезапной сердечной смерти в возрасте до 50 лет; заболевания сердца (ишемия миокарда или инфаркт, гипертрофии левого желудочка, кардиомиопатия, болезни системы проводимости); наличие аритмий (особенно желудочковых аритмий, фибрилляции предсердий); брадикардия (менее 50 ударов/мин.); острые неврологические расстройства (внутричерепные или субарахноидальные кровоизлияния, инсульт, внутричерепная травма) Несбалансированность питания (расстройства пищевого поведения, экстремальные диеты) сахарный диабет; вегетативная нейропатия.

После одновременного применения ондансетрона и других серотонинергических препаратов был описан серотониновый синдром, включающий такие симптомы: изменения психического состояния (возбуждение, галлюцинации, кома), вегетативная нестабильность (тахикардия, лабильное артериальное давление, гипертермии), нервно-мышечные аберрации (гиперрефлексия, нарушение координации), желудочно-кишечные симптомы (тошнота, рвота, диарея). При возникновении серотонинового синдрома лечение ондансетроном следует прекратить и начать симптоматическое лечение. Если одновременное лечение ондансетроном и другими серотонинергическими препаратами клинически обосновано, рекомендуется соответствующее наблюдение за состоянием пациента (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Ондансетрон не влияет на систему цитохрома P450, но применение других препаратов, способных влиять на активность этих ферментов, может привести к изменению клиренса и периода полувыведения ондансетрона.

Ондансетрон увеличивает время транзита через толстый кишечник, поэтому при наличии даже слабых признаков кишечной непроходимости нужен постоянный присмотр за больным, который получает ондансетрон.

У детей, получающих ондансетрон вместе с гепатотоксичными химиотерапевтическими препаратами, нужно тщательно следить за возможными нарушениями функции печени.

Поскольку в состав таблеток входят углеводы, в том числе лактоза, пациентам с нарушением толерантности к углеводам, с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозо-галактозная мальабсорбция, нельзя принимать препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Ондансетрон не следует применять в период беременности.

Неизвестно, проникает ли ондансетрон в грудное молоко, поэтому кормление грудью в период лечения следует прекратить.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Учитывая возможность развития побочных реакций со стороны нервной системы, пациентам во время лечения препаратом рекомендуется удерживаться от управления автотранспортом или работе с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Препарат применять внутрь.

Выбор режима дозирования определяется выраженностью эметогенного действия противоопухолевой терапии и устанавливается индивидуально.

Умеренная эметогенная химиотерапия и лучевая терапия.

Взрослым назначать 8 мг за 1-2 часа до проведения лечения со следующим приемом 8 мг каждые 12 часов. Для профилактики отсроченной или продолжительной тошноты и рвоты в следующие дни – по 8 мг 2 раза в сутки на протяжении всего курса химиотерапии, а также 5 дней после ее завершения. При выборе дозы необходимо учитывать тяжесть рвоты. При частичном облучении высокими дозами абдоминальной области назначать по 8 мг каждые 8 часов.

Препарат принимать на протяжении всего курса химио- и лучевой терапии, а также 1-2 дня (при необходимости 3-5 дней) после ее окончания.

Высокоэметогенная химиотерапия.

Взрослым внутрь назначать 24 мг ондансетрона (одновременно с дексаметазона фосфатом) за 1-2 часа до начала химиотерапии. Для профилактики отсроченной рвоты в следующие дни – по 8 мг 2 раза в сутки на протяжении всего курса химиотерапии, а также 5 дней после ее завершения.

Дети. В данной лекарственной форме препарат не применять детям до 4 лет.

Непосредственно перед химиотерапией назначать ондансетрон (раствор для инъекций) в виде однократной внутривенной инъекции.

Пероральное применение начинать через 12 часов по 4 мг каждые следующие 12 часов и продолжать до 5 дней. Общая суточная доза ондансетрона не должна превышать 32 мг.

Послеоперационная тошнота и рвота.

Взрослым для предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты препарат можно назначать внутрь по 16 мг за 1 час до начала проведения анестезии. Максимальная суточная доза ондансетрона составляет 32 мг.

Дети. При данном показании рекомендуется применять ондансетрон в виде раствора для инъекций.

Для всех видов терапии.

Больные пожилого возраста

Нет необходимости изменять дозу препарата пациентам с 65 лет.

Пациенты с почечной недостаточностью

Нет необходимости в изменении режима дозирования или пути введения препарата пациентам с нарушением функции почек.

Пациенты с умеренной печеночной недостаточностью

У пациентов с умеренными нарушениями функции печени клиренс ондансетрона значительно снижается, а период полувыведения из сыворотки крови – возрастает. Для таких пациентов максимальная суточная доза не должна превышать 8 мг.

Пациенты с нарушением метаболизма спартеина/дебрисоквина.

Период полувыведения ондансетрона у пациентов с нарушением метаболизма спартеина и дебрисоквина не изменяется. У таких пациентов повторное применение приводит к такой же концентрации препарата, что и у больных с неизменным метаболизмом. Поэтому нет необходимости в изменении режима дозирования для этой группы пациентов.

Дети.

Детям до 4 лет препарат в данной лекарственной форме не применять.

Передозировка.

На данное время существует мало информации о передозировке ондансетрона. В большинстве случаев симптомы похожи на те, что описаны у пациентов, которым вводили рекомендованные дозы.

Симптомы. У одного пациента после разового введения 72 мг ондансетрона развилась внезапная слепота (амавроз) продолжительностью 2-3 минуты в сочетании с выраженным запором. У второго пациента после приема приму 48 мг ондансетрона развилась гипотензия (и потеря сознания). После 4-минутной инфузии 32 мг ондансетрона наблюдался вазовагальный эпизод с транзиторной блокадой сердца второй степени. Нервно-мышечные нарушения, вегетативная нестабильность, сонливость и короткие генерализованные тонико-клонические судороги (прошедших после применения

бензодиазефина) наблюдались у годовалого ребенка, который проглотил 7 или 8 таблеток ондансетрона по 8 мг (доза примерно в 40 раз выше, чем рекомендованная для детей (0,1-0,15 мг/кг)). Во всех случаях эти явления полностью проходили.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая и поддерживающая терапия. Применение ипекакуаны для лечения передозировки ондансетрона не рекомендуется, поскольку ее действие не может проявиться через антиэметическое влияние ондансетрона. Специфического антидота нет.

Дальнейшее ведение пациентов следует проводить по клиническим показаниям или, по возможности, согласно рекомендациям национального центра по отравлениям.

Ондансетрон увеличивает интервал QT в дозозависимой форме. В случае передозировки рекомендуется проведение ЭКГ-мониторинга.

Есть сообщения о случаях серотонинового синдрома у детей младшего возраста после пероральной передозировки.

Побочные реакции.

Побочные реакции, информацию о которых приведено ниже, классифицированы по органам и системам и по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

В клинических исследованиях было установлено, что наиболее частыми побочными реакциями были: головная боль (11 %), запор (4 %), ощущение тепла или приливы (< 1 %).

Со стороны иммунной системы.

Редко: аллергические реакции немедленного типа, в отдельных случаях тяжелые, включая анафилаксии, бронхоспазм, крапивницу и ангионевротический отек.

Со стороны центральной нервной системы.

Очень часто: головная боль.

Нечасто: судороги, двигательные нарушения (включая экстрапирамидные реакции, такие как окулогирный криз, дистонические реакции и дискинезия без стойких клинических последствий).

Редко: головокружение во время быстрого введения препарата; угнетение центральной нервной системы, парестезии.

Со стороны органов зрения.

Редко: преходящие нарушения зрения (помутнение в глазах), преходящая слепота, главным образом во время внутривенного применения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

Нечасто: аритмии, боли в области сердца (с депрессией сегмента ST или без нее), брадикардия, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, тахикардия, обморок.

Часто: ощущение тепла, приливы.

Со стороны дыхательной системы и органов грудной клетки.

Нечасто: икота, кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Часто: запор, диарея, сухость во рту, боль в животе.

Со стороны гепатобилиарной системы.

Нечасто: бессимптомное повышение показателей функции печени, нарушение функции печени.

Общие нарушения: слабость, обмороки. Эти случаи наблюдаются главным образом у больных, получающих препараты, содержащие цисплатин.

Метаболизм.

Примерно у 5 % пациентов было кратковременное повышение более чем в два раза от верхней границы нормы SGOT и SGPT. Неизвестно, связано ли это увеличение с дозой или продолжительностью терапии.

Сообщали о печеночной недостаточности и летальном исходе у пациентов, больных раком, получавших одновременно несколько препаратов, в том числе потенциально гепатотоксическую цитотоксическую химиотерапию и антибиотики. Этиология печеночной недостаточности в этих случаях остается неясной. Были также редко сообщения о гипокалиемии.

Побочные реакции по данным послерегистрационного наблюдения.

Профиль побочных реакций у детей и подростков можно было сравнить с таковым у взрослых.

Со стороны иммунной системы.

Редко: реакции гиперчувствительности, иногда тяжелые (отек гортани, хриплое дыхание, ларингоспазм и кардиопульмональный шок/остановка сердца).

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

Нечасто: инфаркт миокарда (<0,01 %), ишемия миокарда, стенокардия, боль в груди с или без депрессии ST сегмента, аритмии (в том числе желудочковая или наджелудочковая тахикардия, преждевременные желудочковые сокращения и фибрилляция предсердий), электрокардиографические изменения (в том числе и вторая ступень блокады сердца), сердцебиение и обмороки.

Редко: и преимущественно при внутривенном применении ондансетрона, сообщали о преходящих изменениях на ЭКГ, включая удлинение интервала QT, случаи трепетания/мерцания желудочков, фибрилляции желудочков, остановку сердца и внезапного летального исхода.

Со стороны органов зрения.

Редко сообщали о случаях преходящей слепоты, как правило, в пределах рекомендованного диапазона дозирования и преимущественно при внутривенном введении. В большинстве случаев слепота проходила в течение 20 минут.

Со стороны гепатобилиарной системы.

Бессимптомное повышение показателей функции печени.

Со стороны центральной нервной системы.

Преходящее головокружение (<0,1 %) в основном во время или после инфузии ондансетрона.

Нечасто (<1 %) сообщали о экстрапирамидных реакциях, включая окулогирный криз/ дистонические реакции (дискинезия орально-лицевая, опистотонус, тремор), двигательные расстройства и дискинезии без стойких клинических последствий.

Серотониновый синдром был отмечен при применении 5-HT₃-антагонистов рецепторов (включая ондансетрона гидрохлорид) в сочетании с другими серотонинергическими препаратами и/или нейролептиками.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Очень редко: буллезные реакции кожи и слизистых оболочек, в том числе летальные, в частности токсичные кожные высыпания, синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Об этих реакциях сообщали у пациентов, принимающих и другие лекарственные средства.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере. По 1 блистеру в пачке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Технолог».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 20300, Черкасская обл., город Умань, улица Старая прорезная, дом 8.