

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ОНДАНСЕТРОН (ONDANSETRON)

Склад:

діюча речовина: ондансетрон;

1 мл розчину містить 0,002 г ондансетрону (у вигляді ондансетрону гідрохлориду дигідрату);

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, натрію цитрат, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина, практично не містить механічних домішок.

Фармакотерапевтична група. Протиблювальні засоби та препарати, що усувають нудоту. Антагоністи рецепторів серотоніну (5HT₃). Ондансетрон. Код АТХ А04А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ондансетрон – сильнодіючий високоселективний антагоніст 5HT₃ (серотонінових) рецепторів. Препарат попереджує або усуває нудоту і блювання, що спричиняються цитотоксичною хіміотерапією та/або променевою терапією, а також післяопераційні нудоту і блювання. Механізм дії ондансетрону до кінця не з'ясований. Можливо, препарат блокує виникнення блювального рефлексу, проявляючи антагоністичну дію відносно 5HT₃-рецепторів, які локалізуються у нейронах як

периферичної, так і центральної нервової системи. Препарат не зменшує психомоторної активності пацієнта і не чинить седативного ефекту.

Фармакокінетика.

При внутрішньом'язовому введенні максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 10 хвилин. Об'єм розподілу після парентерального введення у дорослих становить 140 л. Основна частина введеної дози піддається метаболізму у печінці. Із сечею у незміненому стані виводиться менше 5 % препарату. Період напіввиведення – приблизно 3 години (у хворих літнього віку – 5 годин). Зв'язування з білками плазми – 70–76 %.

У пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну 15–60 мл/хв) зменшується як системний кліренс, так і об'єм розподілу ондансетрону, результатом чого є незначне і клінічно незначуще збільшення періоду напіввиведення препарату. Фармакокінетика ондансетрону практично не змінюється у пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня, які знаходяться на хронічному гемодіалізі (дослідження проводили у перерві між сеансами гемодіалізу). У пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю тяжкого ступеня системний кліренс ондансетрону помітно зменшується зі збільшенням періоду напіввиведення (15–32 годин).

Клінічні характеристики.

Показання.

Нудота і блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією та променевою терапією.

Профілактика та лікування післяопераційних нудоти і блювання.

Протипоказання.

Застосування ондансетрону разом з апоморфіну гідрохлоридом протипоказане, оскільки спостерігалися випадки сильної артеріальної гіпотензії та втрати свідомості під час сумісного застосування.

Гіперчутливість до будь-якого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ондансетрон не прискорює і не гальмує метаболізм інших препаратів при одночасному з ним застосуванні. Спеціальні дослідження показали, що ондансетрон не взаємодіє з алкоголем, темазепамом, фуросемідом, алфентанілом, трамадолом, морфіном, лігнокаїном, тіопенталом 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.

З обережністю слід застосовувати ондансетрон разом з лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT та/або спричиняють порушення електролітного балансу (див. розділ «Особливості застосування»).

Апоморфін.

Застосування ондансетрону разом з апоморфіну гідрохлоридом протипоказане, оскільки спостерігалися випадки сильної гіпотензії та втрати свідомості під час сумісного застосування.

Фенітоїн, карбамазепін і рифампіцин.

У пацієнтів, які лікуються потенційними індукторами CYP3A4 (наприклад фенітоїном, карбамазепіном і рифампіцином), кліренс ондансетрону збільшується і його концентрація у крові зменшується.

Серотонінергетики (наприклад, СИЗЗС та ІЗЗСН).

Серотоніновий синдром (включаючи зміни психічного статусу, вегетативної нестабільності і нервово-м'язових порушень) був описаний після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів, у тому числі селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗЗС) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН) (див. розділ «Особливості застосування»).

Трамадол.

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

Застосування Ондансетрону з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, може спричиняти додаткове подовження цього інтервалу. Сумісне застосування Ондансетрону з кардіотоксичними

лікарськими засобами (наприклад, антрациклінами) може збільшити ризик виникнення аритмій (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

При лікуванні пацієнтів із проявами гіперчутливості до інших селективних антагоністів 5HT₃-рецепторів спостерігалися реакції гіперчутливості.

Реакції, пов'язані з дихальною системою, лікують симптоматично. Медичні працівники мають звертати на них особливу увагу, оскільки вони є ознаками реакцій підвищеної чутливості на лікарський засіб.

Ондансетрон у дозозалежній формі подовжує інтервал QT (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Додатково були повідомлення про випадки тремтіння/мерехтіння шлуночків (*Torsade de Pointes*) при застосуванні ондансетрону. Слід уникати застосування ондансетрону у пацієнтів з вродженим синдромом подовження QT. Ондансетрон слід застосовувати з обережністю для лікування пацієнтів, які мають або у яких може розвинутися подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів з порушенням електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю, брадиаритміями або пацієнтів, які лікуються іншими препаратами, що можуть спричиняти подовження інтервалу QT або порушення електролітного балансу. Перед початком застосування слід скорегувати гіпокаліємію та гіпомагніємію.

Після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів був описаний серотоніновий синдром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо одночасне лікування ондансетроном та іншими серотонінергічними препаратами клінічно обґрунтовано, рекомендується відповідний контроль за пацієнтом.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечника, потрібний ретельний нагляд за пацієнтами з ознаками підгострої непрохідності кишечника під час застосування Ондансетрону.

У пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання в аденоtonsиллярній ділянці, застосування ондансетрону для профілактики нудоти та блювання

може маскувати виникнення кровотечі. Тому такі хворі підлягають ретельному нагляду після застосування ондансетрону.

Одна ін'єкція лікарського засобу містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на дозу, тобто є фактично безнатрієвою.

Діти

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

Режими дозування

При розрахунку дози згідно з масою тіла і застосуванні трьох доз з 4-годинним інтервалом загальна добова доза буде вищою, ніж при застосуванні однієї дози 5 мг/м² і однієї дози препарату перорально. Порівняльна ефективність цих двох режимів дозування не була оцінена у клінічних дослідженнях. Порівняння результатів різних досліджень свідчить про подібну ефективність обох режимів дозування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування Ондансетрону у період вагітності для людини не встановлена. Під час експериментальних досліджень на тваринах ондансетрон не порушував розвиток ембріона або плода і не впливав на перебіг вагітності, пери- та постнатальний розвиток. Проте, оскільки дослідження на тваринах не завжди прогностичні для людини, ондансетрон не рекомендується застосовувати у період вагітності.

В експериментальних дослідженнях було показано, що ондансетрон проникає у грудне молоко тварин. У разі необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю.

Інформація щодо впливу ондансетрону на фертильність у людини відсутня.

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

Психомоторні тести показали, що ондансетрон не впливає на здатність керувати механізмами і не чинить седативної дії, але слід мати на увазі профіль побічних дій препарату при вирішенні питання про здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією та променевою терапією.

Еметогенний потенціал терапії раку варіює залежно від дози та комбінації режимів хіміотерапії та променевої терапії. Вибір режиму дозування залежить від тяжкості еметогенного впливу.

Дорослі.

Еметогенна хіміотерапія та променева терапія.

Рекомендована внутрішньовенна або внутрішньом'язова доза Ондансетрону – 8 мг у вигляді повільної ін'єкції впродовж не менше ніж 30 секунд, безпосередньо перед лікуванням.

Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне або ректальне застосування препарату.

Високоеметогенна хіміотерапія (наприклад високі дози цисплатину).

Ондансетрон можна призначати у вигляді одноразової дози 8 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово безпосередньо перед хіміотерапією. Дози понад 8 мг (до 16 мг) можна застосовувати лише у вигляді внутрішньовенної інфузії на 50–100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. нижче); інфузія має тривати не менше 15 хвилин. Одноразову дозу понад 16 мг застосовувати не можна (див. розділ «Особливості застосування»).

Для високоеметогенної хіміотерапії 8 мг Ондансетрону або меншу дозу не потрібно розводити та можна вводити шляхом повільної внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції (не менше 30 секунд) безпосередньо перед хіміотерапією з подальшим дворазовим внутрішньовенним або внутрішньом'язовим введенням 8 мг через 2 та 4 години або постійною інфузією 1 мг/годину протягом 24 годин.

Ефективність Ондансетрону при високоеметогенній хіміотерапії може бути підвищена додатковим одноразовим внутрішньовенним введенням дексаметазону натрію фосфату у дозі 20 мг перед хіміотерапією.

Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне або ректальне застосування препарату.

Діти та підлітки (віком від 6 місяців до 17 років).

У педіатричній практиці Ондансетрон слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії в 25–50 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого відповідного розчинника (див. нижче «Інструкції для застосування») протягом не менше 15 хвилин.

Дозу препарату можна розрахувати за площею поверхні тіла або маси тіла дитини.

Розрахунок дози відповідно до площі поверхні тіла дитини.

Ондансетрон слід вводити безпосередньо перед хіміотерапією шляхом разової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 5 мг/м², внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг. Через 12 годин можна розпочинати пероральне застосування препарату, яке може тривати ще 5 днів. Не перевищувати дозу для дорослих.

Розрахунок дози відповідно до маси тіла дитини.

Ондансетрон слід вводити безпосередньо перед хіміотерапією шляхом разової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 0,15 мг/кг. Внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг. У перший день можна ввести ще 2 внутрішньовенні дози з 4-годинним інтервалом. Через 12 годин можна розпочинати пероральне застосування препарату, яке може тривати ще 5 днів. Не перевищувати дозу для дорослих.

Пацієнти літнього віку.

Пацієнтам віком від 65 років всі дози для внутрішньовенних ін'єкцій слід розчиняти та вводити протягом 15 хвилин, при повторному застосуванні інтервал між ін'єкціями повинен бути не менше 4 годин.

Для пацієнтів віком від 65 до 74 років початкова доза ондансетрону становить 8 мг або 16 мг, вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин, яку можна продовжити введенням двох доз по 8 мг протягом 15 хвилин з інтервалом між інфузіями не менше 4 годин.

У пацієнтів віком від 75 років початкова внутрішньовенна ін'єкція ондансетрону не повинна перевищувати 8 мг з інфузією впродовж не менше 15 хвилин. Після початкової дози у 8 мг можна продовжити застосування двома дозами по 8 мг, вводити шляхом інфузії протягом 15 хвилин з інтервалом між інфузіями не менше 4 годин.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

Пацієнти з печінковою недостатністю.

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

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну.

Період напіввиведення ондансетрону у пацієнтів з порушенням метаболізму спартеїну і дебрисоквіну не змінюється. У таких пацієнтів повторне введення призводить до такої ж самої концентрації препарату, що й у хворих із непорушеним метаболізмом. Тому зміна дозування або частоти введення не потрібна.

Післяопераційні нудота і блювання.

Дорослі.

Для профілактики післяопераційних нудоти і блювання рекомендована доза ондансетрону становить 4 мг у вигляді одноразової внутрішньом'язової або повільної внутрішньовенної ін'єкції під час введення у наркоз.

Для лікування післяопераційних нудоти і блювання рекомендована разова доза ондансетрону становить 4 мг у вигляді внутрішньом'язової або повільної внутрішньовенної ін'єкції.

Діти та підлітки (віком від 1 місяця до 17 років).

Для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання у дітей, яких оперують під загальною анестезією, ондансетрон можна вводити у дозі 0,1 мг/кг маси тіла (максимально – до 4 мг) шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції (не менше 30 секунд) до, під час, після введення у наркоз або після операції.

Пацієнти літнього віку.

Досвід застосування Ондансетрону для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання у людей літнього віку обмежений, однак Ондансетрон добре переноситься хворими віком від 65 років, які отримують хіміотерапію.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

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

Пацієнти з печінковою недостатністю.

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

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну.

Період напіввиведення ондансетрону у суб'єктів з порушенням метаболізму спартеїну і дебрисоквіну не змінюється. У таких пацієнтів повторне введення призводить до такої ж концентрації препарату, що й у хворих з непорушеним метаболізмом. Тому зміна дозування або частоти введення не потрібна.

Інструкція для застосування.

Ампули із Ондансетроном не містять консервантів і їх необхідно використовувати негайно після розкриття; розчин, що залишився, потрібно знищити.

Ампули з Ондансетроном не можна автоклавувати.

Сумісність з іншими рідинами для внутрішньовенних ін'єкцій.

Розчини для внутрішньовенного вливання потрібно готувати безпосередньо перед інфузією. Проте встановлено, що розчин ондансетрону зберігає стабільність протягом 7 днів при кімнатній температурі (до 25 °C) при денному світлі або у холодильнику при розчиненні в таких середовищах: 0,9 % розчин натрію хлориду, розчин глюкози 5 %, розчин манітолу 10 %, розчин Рінгера, 0,3 % розчин калію хлориду і 0,9 % розчин натрію хлориду, 0,3 % розчин калію хлориду і розчин глюкози 5 %.

Встановлено, що ондансетрон зберігає стабільність також при використанні поліетиленових і скляних флаконів. Було показано, що ондансетрон, розведений 0,9 % хлоридом натрію або 5 % глюкозою, зберігає стабільність у поліпропіленових шприцах. Доведено також, що стабільність у поліпропіленових шприцах зберігається при розведенні ондансетрону іншими рекомендованими розчинами.

У разі необхідності тривалого зберігання препарату розчинення слід проводити у відповідних асептичних умовах.

Сумісність з іншими препаратами.

Ондансетрон можна призначати у вигляді внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 1 мг/годину. Через Y-подібний ін'єктор разом із Ондансетроном при концентрації ондансетрону від 16 до 160 мкг/мл (тобто 8 мг/500 мл або 8 мг/50 мл відповідно) можна вводити:

- *цисплатин* у концентрації до 0,48 мг/мл, протягом 1–8 годин;
- *5-фторурацил* у концентрації до 0,8 мг/мл (наприклад 2,4 г у 3 л або 400 мг у 500 мл) зі швидкістю не більше 20 мл/годину. Більш висока концентрація 5-фторурацилу може спричинити преципітацію ондансетрону. Розчин для інфузій 5-фторурацилу може містити до 0,045 % хлориду магнію на доповнення до інших сумісних наповнювачів;
- *карбоплатин* у концентрації від 0,18 мг/мл до 9,9 мг/мл (наприклад від 90 мг в 500 мл до 990 мг у 100 мл) протягом 10–60 хвилин;
- *етопозид* у концентрації від 0,14 мг/мл до 0,25 мг/мл (наприклад від 72 мг в 500 мл до 250 мг в 1 л) протягом 30–60 хвилин;
- *цефтазидим* у дозі від 250 мг до 2 г, розведений у воді для ін'єкцій (наприклад 2,5 мл на 250 мг або 10 мл на 2 г цефтазидиму) у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 5 хвилин;
- *циклофосфамід* у дозі від 100 мг до 1 г, розведений у воді для ін'єкцій (5 мл на 100 мг циклофосфаміду), у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 5 хвилин;
- *доксорубіцин* у дозі від 10 мг до 100 мг, розведений у воді для ін'єкцій (5 мл на 10 мг доксорубіцину), у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції протягом 5 хвилин;
- *дексаметазон* у дозі 20 мг, у вигляді повільної внутрішньовенної ін'єкції протягом 2–5 хвилин (при одночасному введенні 8 мг або 16 мг ондансетрону, розчиненого у 50–100 мл ін'єкційного розчину), протягом

приблизно 15 хвилин. Оскільки дані препарати є сумісними, їх можна вводити через одну крапельницю, при цьому в розчині концентрації дексаметазону фосфату (у формі натрієвої солі) будуть становити від 32 мкг до 2,5 мг в 1 мл, а ондансетрону – від 8 мкг до 1 мг в 1 мл.

Діти. Застосовувати дітям віком від 6 місяців (при хіміотерапії) та віком від 1 місяця (для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання).

Передозування.

Даних про передозування Ондансетрону недостатньо. У більшості випадків симптоми схожі на ті, що описані у пацієнтів, яким вводили рекомендовані дози (див. розділ «Побічні реакції»).

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

Серед проявів передозування повідомляли про зорові розлади, запор тяжкого ступеня, гіпотензію, вазовагальні прояви із транзиторною AV-блокадою II ступеня. У всіх випадках ці явища повністю минали.

Специфічного антидоту не існує, тому у випадках передозування необхідно застосовувати симптоматичну та підтримуючу терапію.

Застосування іпекакуани для лікування передозування ондансетрону не рекомендується, оскільки її дія не може виявитися через антиеметичний вплив Ондансетрону.

Діти: про серотоніновий синдром повідомляли у немовлят та дітей віком від 12 місяців до 2 років після випадкового передозування препарату для перорального застосування (дози перевищували рекомендований рівень 4 мг/кг).

Побічні реакції.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості негайного типу, інколи тяжкі, аж до анафілаксії.

З боку нервової системи: головний біль; судоми, рухові порушення (включаючи екстрапірамідні реакції, такі як окулогірний криз, дистонічні реакції і дискінезія без стійких клінічних наслідків); запаморочення переважно під час швидкого внутрішньовенного введення препарату.

З боку органів зору: скороминущі зорові розлади (помутніння в очах), головним чином під час внутрішньовенного введення; минуща сліпота,

головним чином під час внутрішньовенного застосування. У більшості випадків сліпота минає протягом 20 хвилин.

З боку серця: аритмії, біль у грудях (з депресією сегмента ST або без неї), брадикардія; подовження інтервалу QT (включаючи тремтіння/мерехтіння шлуночків (*Torsade de Pointes*)).

З боку судин: відчуття тепла або припливів; гіпотензія.

З боку дихальної системи та органів грудної порожнини: гикавка.

З боку травного тракту: запор.

З боку гепатобіліарної системи: безсимптомне підвищення показників функції печінки. Ці випадки спостерігаються головним чином у пацієнтів, які лікуються хімотерапевтичними препаратами, що містять цисплатин.

Повідомляли про випадки печінкової недостатності у хворих на рак, які отримували супутнє лікування, включаючи потенційно гепатотоксичну хімотерапію та антибіотики.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: токсичні висипання, у тому числі токсичний епідермальний некроліз.

Загальні розлади: місцеві реакції у ділянці внутрішньовенного введення.

За даними післяреєстраційного спостереження повідомляли про такі побічні реакції.

З боку серцево-судинної системи: біль та дискомфорт у грудях, екстрасистоли, тахікардія, включаючи шлуночкову та надшлуночкову тахікардію, фібриляцію передсердь, відчуття серцебиття, синкопе, зміни ЕКГ.

Реакції гіперчутливості: анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактичний шок, свербіж, шкірні висипання, кропив'янка.

З боку нервової системи: порушення ходи, хорея, міоклонус, невгамовність, відчуття печіння, протрузія язика, диплопія, парестезія.

Загальні порушення та місцеві реакції: підвищення температури тіла, біль, почервоніння, печіння у місці введення.

Інше: гіпокаліємія.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Несумісність. Ондансетрон не можна застосовувати в одному шприці або інфузійному розчині разом з іншими лікарськими засобами. Ондансетрон у формі ін'єкцій можна поєднувати лише з рекомендованими розчинами для інфузій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Упаковка. По 2 мл або 4 мл в ампулі; по 5 або 100 ампул у пачці, або по 5 ампул у блістері, по 1 блістеру в пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ОНДАНСЕТРОН (ONDANSETRON)

Состав:

действующее вещество: ондансетрон;

1 мл раствора содержит 0,002 г ондансетрона (в виде ондансетрона гидрохлорида дигидрата);

вспомогательные вещества: кислота лимонная моногидрат, натрия цитрат, натрия хлорид, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость, практически не содержит механических примесей.

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

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Ондансетрон – сильнодействующий высокоселективный антагонист 5HT₃ (серотониновых) рецепторов. Препарат предупреждает или устраняет тошноту и рвоту, вызываемые цитотоксической химиотерапией и/или лучевой терапией, а также послеоперационные тошноту и рвоту. Механизм действия ондансетрона до конца не выяснен. Возможно, препарат блокирует возникновение рвотного рефлекса, проявляя антагонистическое действие относительно 5HT₃-рецепторов, локализующихся в нейронах как периферической, так и центральной нервной системы. Препарат не снижает психомоторную активность пациента и не оказывает седативного эффекта.

Фармакокинетика.

При внутримышечном введении максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 10 минут. Объем распределения после парентерального введения у взрослых составляет 140 л. Основная часть введенной дозы метаболизируется в печени. С мочой в неизменном виде выводится менее 5 % препарата. Период полувыведения – около 3 часов (у больных пожилого возраста – 5 часов). Связывание с белками плазмы – 70–76 %.

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени (клиренс креатинина 15–60 мл/мин) уменьшается как системный клиренс, так и объем распределения ондансетрона, результатом чего является незначительное и клинически незначимое увеличение периода полувыведения препарата. Фармакокинетика ондансетрона практически не изменяется у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящихся на хроническом гемодиализе (исследования проводили в перерыве между сеансами гемодиализа). У пациентов с хронической печеночной недостаточностью тяжелой степени системный клиренс ондансетрона заметно уменьшается с увеличением периода полувыведения (15–32 часов).

Клинические характеристики.

Показания.

Тошнота и рвота, вызванные цитотоксической химиотерапией и лучевой терапией.

Профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты.

Противопоказания.

Применение ондансетрона вместе с апоморфина гидрохлоридом противопоказано, поскольку наблюдались случаи сильной артериальной гипотензии и потери сознания во время совместного применения.

Гиперчувствительность к какому-либо компоненту препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Ондансетрон не ускоряет и не тормозит метаболизм других препаратов при одновременном с ним применении. Специальные исследования показали, что ондансетрон не взаимодействует с алкоголем, темазепамом, фуросемидом, алфентанилом, трамадолом, морфином, лигнокаином, тиопенталом или пропофолом.

Ондансетрон метаболизируется разными 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.

С осторожностью следует применять ондансетрон вместе с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT и/или приводят к нарушению электролитного баланса (см. раздел «Особенности применения»).

Апоморфин.

Применение ондансетрона вместе с апоморфина гидрохлоридом противопоказано, поскольку наблюдались случаи сильной гипотензии и потери сознания во время совместного применения.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин.

У пациентов, которые лечатся потенциальными индукторами CYP3A4 (например фенитоином, карбамазепином и рифампицином), клиренс ондансетрона увеличивается и его концентрация в крови уменьшается.

Серотонинергетики (например, СИОЗС и ИОЗСН).

Серотониновый синдром (включая изменения психического статуса, вегетативной нестабильности и нервно-мышечных нарушений) был описан после одновременного применения ондансетрона и других серотонинергических препаратов, в том числе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) (см. раздел «Особенности применения»).

Трамадол.

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

Применение Ондансетрона с другими лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT, может вызывать дополнительное удлинение этого интервала. Совместное применение Ондансетрона с кардиотоксическими лекарственными средствами (например, антрациклинами) может увеличить риск возникновения аритмий (см. раздел «Особенности применения»).

Особенности применения.

При лечении пациентов с проявлениями гиперчувствительности к другим селективным антагонистам 5HT₃-рецепторов наблюдались реакции гиперчувствительности.

Реакции, связанные с дыхательной системой, лечат симптоматически. Медицинские работники должны обращать на них особое внимание, поскольку они являются признаками реакций повышенной чувствительности на лекарственное средство.

Ондансетрон в дозозависимой форме продлевает интервал QT (см. раздел «Фармакологические свойства»). Дополнительно были сообщения о случаях дрожания/мерцания желудочков (*Torsade de Pointes*) при применении ондансетрона. Следует избегать применения ондансетрона у пациентов с врожденным синдромом удлинения QT. Ондансетрон следует применять с осторожностью пациентам, которые имеют или у которых может развиться 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 нарушение электролитного баланса. Перед началом применения следует скорректировать гипокалиемию и гипомagneмию.

После одновременного применения ондансетрона и других серотонинергических препаратов был описан серотониновый синдром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если одновременное лечение ондансетроном и другими серотонинергическими препаратами клинически обосновано, рекомендуется соответствующее наблюдение пациента.

Поскольку ондансетрон ослабляет перистальтику кишечника, необходим тщательный контроль пациентов с признаками подострой непроходимости кишечника при применении Ондансетрона.

У пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство в аденотонзиллярной области, применение ондансетрона для профилактики тошноты и рвоты может маскировать возникновения кровотечения. Поэтому такие больные требуют тщательного наблюдения после применения ондансетрона.

Одна инъекция лекарственного средства содержит менее чем 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть является фактически безнатриевой.

Дети

У детей, которые получают ондансетрон вместе с гепатотоксическими химиотерапевтическими препаратами, необходимо тщательно следить за возможными нарушениями функции печени.

Режимы дозирования

При расчете дозы согласно с массой тела и применении трех доз с 4-часовым интервалом общая суточная доза будет выше, чем при применении одной дозы 5 мг/м² и одной дозы препарата перорально. Сравнительная эффективность этих двух режимов дозирования не была оценена в клинических исследованиях. Сравнение результатов различных исследований свидетельствует о подобной эффективности обоих режимов дозирования.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Безопасность применения Ондансетрона в период беременности для человека не установлена. Во время экспериментальных исследований на животных ондансетрон не нарушал развитие эмбриона или плода и не влиял на течение беременности, пери- и постнатальное развитие. Однако, поскольку исследования на животных не всегда прогностические для человека, ондансетрон не рекомендуется применять в период беременности.

В экспериментальных исследованиях было показано, что ондансетрон проникает в грудное молоко животных. В случае необходимости применения препарата следует прекратить кормление грудью.

Информация относительно влияния ондансетрона на фертильность у человека отсутствует.

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

Психомоторные тесты показали, что ондансетрон не влияет на способность управлять механизмами и не оказывает седативного действия, но следует иметь в виду профиль побочных действий препарата при решении вопроса о способности управлять автотранспортом или работу с другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией и лучевой терапией.

Эметогенный потенциал терапии рака варьирует в зависимости от дозы и комбинации режимов химиотерапии и лучевой терапии. Выбор режима дозирования зависит от тяжести эметогенного воздействия.

Взрослые.

Эметогенная химиотерапия и лучевая терапия.

Рекомендуемая внутривенная или внутримышечная доза Ондансетрона – 8 мг в виде

медленной инъекции в течение не менее чем 30 секунд, непосредственно перед лечением.

Для профилактики отсроченной или длительной рвоты после первых 24 часов рекомендуется пероральное или ректальное применение препарата.

Высокоэметогенная химиотерапия (например высокие дозы цисплатина).

Ондансетрон можно назначать в виде однократной дозы 8 мг внутривенно или внутримышечно непосредственно перед химиотерапией. Дозы более 8 мг (до 16 мг) можно применять только в виде внутривенной инфузии на 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или другого соответствующего растворителя (см. ниже); инфузия должна длиться не менее 15 минут. Одноразовую дозу, превышающую 16 мг, применять нельзя (см. раздел «Особенности применения»).

Для высокоэметогенной химиотерапии 8 мг Ондансетрона или меньшую дозу не нужно разводить и можно вводить путем медленной внутривенной или внутримышечной инъекции (не менее 30 секунд) непосредственно перед химиотерапией с последующим двукратным внутривенным или внутримышечным введением 8 мг через 2 и 4 часа или постоянной инфузией 1 мг/час в течение 24 часов.

Эффективность Ондансетрона при высокоэметогенной химиотерапии может быть повышена дополнительным одноразовым внутривенным введением дексаметазона натрия фосфата в дозе 20 мг перед химиотерапией.

Для профилактики отсроченной или длительной рвоты после первых 24 часов рекомендуется пероральное или ректальное применение препарата.

Дети и подростки (с 6 месяцев до 17 лет).

В педиатрической практике Ондансетрон следует вводить путем внутривенной инфузии в 25–50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или другого соответствующего растворителя (см. ниже «Инструкции для применения») в течение не менее 15 минут.

Дозу препарата можно рассчитать по площади поверхности тела или массы тела ребенка.

Расчет дозы согласно площади поверхности тела ребенка.

Ондансетрон следует вводить непосредственно перед химиотерапией путем разовой внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м², внутривенная доза не должна превышать 8 мг. Через 12 часов можно начинать пероральное применение препарата, которое может длиться еще 5 дней. Не превышать дозу для взрослых.

Расчет дозы согласно массы тела ребенка.

Ондансетрон следует вводить непосредственно перед химиотерапией путем разовой внутривенной инъекции в дозе 0,15 мг/кг. Внутривенная доза не должна превышать 8 мг. В первый день можно ввести еще 2 внутривенные дозы с 4-часовым интервалом. Через 12 часов можно начинать пероральное применение препарата, которое может длиться еще 5 дней. Не превышать дозу для взрослых.

Пациенты пожилого возраста.

Пациентам с 65 лет все дозы для внутривенных инъекций следует растворять и вводить в течение 15 минут, при повторном применении интервал между инъекциями должен быть не менее 4 часов.

Для пациентов с 65 до 74 лет начальная доза ондансетрона составляет 8 мг или 16 мг, вводить путем внутривенной инфузии в течение 15 минут, которую можно продолжить введением двух доз по 8 мг в течение 15 минут с интервалом между инфузиями не менее 4 часов.

У пациентов с 75 лет начальная внутривенная инъекция ондансетрона не должна превышать 8 мг с инфузией в течение не менее 15 минут. После начальной дозы в 8 мг можно продолжить применение двумя дозами по 8 мг, вводить путем инфузии в течение 15 минут с интервалом между инфузиями не менее 4 часов.

Пациенты с почечной недостаточностью.

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

Пациенты с печеночной недостаточностью.

У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени клиренс Ондансетрона значительно снижается, а период полувыведения из сыворотки крови – увеличивается. Для таких больных максимальная суточная доза препарата не должна превышать 8 мг.

Пациенты с нарушением метаболизма спартеина/дебрисоквина.

Период полувыведения ондансетрона у пациентов с нарушением метаболизма спартеина и дебрисоквина не меняется. У таких пациентов повторное введение приводит к такой же концентрации препарата, что и у больных с ненарушенным метаболизмом. Поэтому изменение дозировки или частоты введения не требуется.

Послеоперационные тошнота и рвота.

Взрослые.

Для профилактики послеоперационных тошноты и рвоты рекомендуемая доза Ондансетрона составляет 4 мг в виде однократной внутримышечной или медленной внутривенной инъекции при введении в наркоз.

Для лечения послеоперационных тошноты и рвоты рекомендуемая разовая доза Ондансетрона составляет 4 мг в виде внутримышечной или внутривенной медленной инъекции.

Дети и подростки (с 1 месяца до 17 лет).

Для профилактики и лечения послеоперационных тошноты и рвоты у детей, которых оперируют под общей анестезией, Ондансетрон можно вводить в дозе 0,1 мг/кг массы тела (максимально – до 4 мг) путем медленной внутривенной инъекции (не менее 30 секунд) до, во время, после введения в наркоз или после операции.

Пациенты пожилого возраста.

Опыт применения Ондансетрона для профилактики и лечения послеоперационных тошноты и рвоты у людей пожилого возраста ограничен, однако Ондансетрон хорошо переносится больными с 65 лет, получающими химиотерапию.

Пациенты с почечной недостаточностью.

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

Пациенты с печеночной недостаточностью.

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

Пациенты с нарушением метаболизма спартеина/дебрисоквина.

Период полувыведения ондансетрона у субъектов с нарушением метаболизма спартеина и дебрисоквина не меняется. У таких пациентов повторное введение приводит к такой же концентрации препарата, что и у больных с ненарушенным метаболизмом. Поэтому изменение дозировки или частоты введения не требуется.

Инструкция по применению.

Ампулы с Ондансетроном не содержат консервантов и их необходимо использовать немедленно после вскрытия; оставшийся раствор нужно уничтожить.

Ампулы с Ондансетроном нельзя автоклавировать.

Совместимость с другими жидкостями для внутривенных инъекций.

Растворы для внутривенного вливания нужно готовить непосредственно перед инфузией. Однако установлено, что раствор ондансетрона сохраняет стабильность в течение 7 дней при комнатной температуре (до 25 °С) при дневном свете или в холодильнике при растворении в таких средах: 0,9 % раствор натрия хлорида, раствор глюкозы 5 %, раствор маннитола 10 %, раствор Рингера, 0,3 % раствор калия хлорида и 0,9 % раствор натрия хлорида, 0,3 % раствор калия хлорида и раствор глюкозы 5 %.

Установлено, что ондансетрон сохраняет стабильность также при использовании полиэтиленовых и стеклянных флаконов. Было показано, что ондансетрон, разведенный 0,9 % хлоридом натрия или 5 % глюкозой, сохраняет стабильность в полипропиленовых шприцах. Доказано также, что стабильность в полипропиленовых шприцах сохраняется при разведении ондансетрона другими рекомендованными растворами.

В случае необходимости длительного хранения препарата растворение следует проводить в соответствующих асептических условиях.

Совместимость с другими препаратами.

Ондансетрон можно назначать в виде внутривенной инфузии со скоростью 1 мг/час. Через Y-образный инъектор вместе с Ондансетроном при концентрации ондансетрона от 16 до 160 мкг/мл (то есть 8 мг/500 мл или 8 мг/50 мл соответственно) можно вводить:

- *цисплатин* в концентрации до 0,48 мг/мл, в течение 1–8 часов;
- *5-фторурацил* в концентрации до 0,8 мг/мл (например 2,4 г в 3 л или 400 мг в 500 мл) со скоростью не более 20 мл/час. Более высокая концентрация 5-фторурацила может вызвать преципитацию ондансетрона. Раствор для инфузий 5-фторурацила может содержать до 0,045 % хлорида магния в дополнение к другим совместимым наполнителям;

– *карбоплатин* в концентрации от 0,18 мг/мл до 9,9 мг/мл (например от 90 мг в 500 мл до 990 мг в 100 мл) в течение 10–60 минут;

– *этопозид* в концентрации от 0,14 мг/мл до 0,25 мг/мл (например от 72 мг в 500 мл до 250 мг в 1 л) в течение 30–60 минут;

– *цефтазидим* в дозе от 250 мг до 2 г, разведенный в воде для инъекций (например 2,5 мл на 250 мг или 10 мл на 2 г цефтазидима) в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 минут;

– *циклофосфамид* в дозе от 100 мг до 1 г, растворенный в воде для инъекций (5 мл на 100 мг циклофосфамида), в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 минут;

– *доксорубин* в дозе от 10 мг до 100 мг, разведенный в воде для инъекций (5 мл на 10 мг доксорубина), в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 минут;

– *дексаметазон* в дозе 20 мг, в виде медленной внутривенной инъекции в течение 2–5 минут (при одновременном введении 8 мг или 16 мг ондансетрона, растворенного в 50–100 мл инъекционного раствора), в течение примерно 15 минут. Поскольку данные препараты совместимы, их можно вводить через одну капельницу, при этом в растворе концентрации дексаметазона фосфата (в форме натриевой соли) будут составлять от 32 мкг до 2,5 мг в 1 мл, а ондансетрона – от 8 мкг до 1 мг в 1 мл.

Дети. Применять детям с 6 месяцев (при химиотерапии) и в возрасте от 1 месяца (для профилактики и лечения послеоперационных тошноты и рвоты).

Передозировка.

Данных о передозировке ондансетрона недостаточно. В большинстве случаев симптомы похожи на те, что описаны у пациентов, которым вводили рекомендованные дозы (см. раздел «Побочные реакции»).

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

Среди проявлений передозировки сообщали о зрительных расстройствах, запоре тяжелой степени, гипотензии, вазовагальных проявлениях с транзиторной AV-блокадой II степени. Во всех случаях эти явления полностью проходили.

Специфического антидота не существует, поэтому при передозировке необходимо применять симптоматическую и поддерживающую терапию.

Применение ипекакуаны для лечения передозировки ондансетрона не рекомендуется, поскольку ее действие не может проявиться из-за антиэметического влияния Ондансетрона.

Дети: о серотониновом синдроме сообщали у младенцев и детей с 12 месяцев до 2 лет после случайной передозировки препарата для перорального применения (дозы превышали рекомендованный уровень 4 мг/кг).

Побочные реакции.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности немедленного типа, иногда тяжелые, вплоть до анафилаксии.

Со стороны нервной системы: головная боль; судороги, двигательные нарушения (включая экстрапирамидные реакции, такие как окулогирный криз, дистонические реакции и дискинезия без устойчивых клинических последствий); головокружение преимущественно во время быстрого внутривенного введения препарата.

Со стороны органов зрения: быстротечные зрительные расстройства (помутнение в глазах), главным образом во время внутривенного введения; переходящая слепота, главным образом во время внутривенного введения. В большинстве случаев слепота проходит в течение 20 минут.

Со стороны сердца: аритмии, боль в груди (с депрессией сегмента ST или без нее), брадикардия; удлинение интервала QT (включая трепетание/мерцание желудочков (*Torsade de Pointes*)).

Со стороны сосудов: ощущение тепла или приливов; гипотензия.

Со стороны дыхательной системы и органов грудной полости: икота.

Со стороны пищеварительного тракта: запор.

Со стороны гепатобиллиарной системы: бессимптомное повышение показателей функции печени. Эти случаи наблюдаются главным образом у пациентов, которые лечатся химиотерапевтическими препаратами, содержащими цисплатин.

Сообщали о случаях печеночной недостаточности у больных раком, которые получали сопутствующее лечение, включая потенциально гепатоцитотоксическую химиотерапию и антибиотики.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: токсичные высыпания, в том числе токсический эпидермальный некролиз.

Общие нарушения: местные реакции в области внутривенного введения.

По данным послерегистрационного наблюдения сообщали о таких побочных реакциях.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: боль и дискомфорт в груди, экстрасистолы, тахикардия, включая желудочковую и наджелудочковую тахикардии, фибрилляцию предсердий, ощущение сердцебиения, синкопе, изменения ЭКГ.

Реакции гиперчувствительности: анафилактические реакции, ангионевротический отек, бронхоспазм, анафилактический шок, зуд, кожная сыпь, крапивница.

Со стороны нервной системы: нарушение походки, хорей, миоклонус, неугомонность, чувство жжения, протрузия языка, диплопия, парестезия.

Общие нарушения и местные реакции: повышение температуры тела, боль, покраснения, жжение в месте введения.

Прочее: гипокалиемия.

Срок годности.

2 года.

Условия хранения.

Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Несовместимость. Ондансетрон нельзя применять в одном шприце или инфузионном растворе вместе с другими лекарственными средствами. Ондансетрон в форме инъекций можно совмещать только с рекомендованными растворами для инфузий (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Упаковка. По 2 мл или 4 мл в ампуле; по 5 или 100 ампул в пачке, или по 5 ампул в блистере, по 1 блистеру в пачке.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

Частное акционерное общество «Лекхим-Харьков».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 61115, Харьковская обл., город Харьков, улица Северина Потоцкого, дом 36.