МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ОНДАВЕЛЛ

ONDAVELL

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003908-171016
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое название: Ондавелл

Международное непатентованное название (МНН): Ондансетрон

Химическое название: 9-метил-3[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)-метил]-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-4-она гидрохлорид дигидрат

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

для дозировки 4 мг: состав ядра таблетки: активное вещество: ондансетрона гидрохлорида дигидрат (Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед, Индия) 5,00 мг (в пересчете на ондансетрон 4,00 мг); *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 26,00 мг; лактозы моногидрат 88,60 мг; кросповидон 6,50 мг; повидон К-30 2,60 мг; кремния диоксид коллоидный 0,65 мг; магния стеарат 0,65 мг *(теоретическая масса ядра 130,00 мг)*; *состав оболочки таблетки:* гипромеллоза 3,64 мг; макрогол-6000 0,37 мг; титана диоксид 0,37 мг; тальк 0,37 мг; краситель «солнечный закат желтый алюминиевый лак» 0,25 мг *(теоретическая масса оболочки 5,00 мг, теоретическая масса таблетки 135,00 мг)*.

для дозировки 8 мг: состав ядра таблетки: активное вещество: ондансетрона гидрохлорид дигидрат (Сан Фармасьютикал Индастриз Лимитед, Индия) 10,00 мг (в пересчете на ондансетрон 8,00 мг); *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 52,00 мг; лактозы моногидрат 177,20 мг; кросповидон 13,00 мг; повидон К-30 5,20 мг; кремния диоксид коллоидный 1,30 мг; магния стеарат 1,30 мг *(теоретическая масса ядра 260,00 мг)*; *состав оболочки таблетки:* гипромеллоза 4,35 мг; макрогол-6000 0,45 мг; титана диоксид 0,45 мг; тальк 0,45 мг; краситель «солнечный закат желтый алюминиевый лак» 0,30 мг *(теоретическая масса оболочки 6,00 мг, теоретическая масса таблетки 266,00 мг)*.

Описание

Для дозировки 4 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета с разделительной риской на одной стороне таблетки. На поперечном разрезе таблетки ядро белого или почти белого цвета.

Для дозировки 8 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой оранжевого цвета. На поперечном разрезе таблетки ядро белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, антагонист серотониновых рецепторов.

Код АТХ: A04AA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ондансетрон является высокоселективным антагонистом 5-HT_3-рецепторов (серотонина). Механизм подавления тошноты и рвоты точно не известен. При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов возможно высвобождение серотонина (5НТ) в тонком кишечнике, вызывающего рвотный рефлекс через активацию 5-HT_3-рецепторов и возбуждение окончаний афферентных волокон блуждающего нерва. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекса.

Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызвать выброс 5НТ в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema) и запуск центрального механизма рвотного рефлекса.

Таким образом, подавление ондансетроном тошноты и рвоты, вызванной цитостатической химио- и лучевой терапией, по-видимому, осуществляется за счет антагонистического воздействия на $5HT_3$-рецепторы нейронов, расположенных как на периферии, так и в центральной нервной системе.

Механизм действия препарата при купировании послеоперационной тошноты и рвоты неясен, по всей видимости, он аналогичен таковому при тошноте и рвоте, вызванной цитостатической химио- и лучевой терапией.

Ондансетрон не изменяет концентрацию пролактина в плазме крови.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его повторном приеме.

Всасывание

После приёма внутрь ондансетрон полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и подвергается эффекту «первого прохождения» через печень.

Биодоступность составляет около 60 %. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается через 1,5 ч и составляет приблизительной 30 нг/мл после приема препарата в дозе 8 мг. При применении препарата в дозах свыше 8 мг содержание ондансетрона в крови увеличивается непропорционально, так как при назначении высоких доз внутрь может уменьшаться его метаболизм при «первом прохождении» через печень. Биодоступность препарата несколько увеличивается при одновременном приеме с пищей, но не изменяется при приеме антацидов.

Распределение

Распределение ондансетрона при приеме внутрь, внутривенном или внутримышечном введении одинаково. Объем распределения при достижении равновесного состояния составляет около 140 л. Связывание с белками плазмы крови – 70-76 %.

Метаболизм

Ондансетрон метаболизируется главным образом, в печени при участии нескольких микросомальных изоферментов (CYPlA2, CYP3A4). Отсутствие изофермента CYP2D6 (полиморфизм спартениндебризохинового типа) не оказывает влияния на фармакокинетику ондансетрона.

Выведение

Ондансетрон выводится, в основном, путем метаболизма в печени. Менее 5 % введенной дозы выводится почками в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 3 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У детей значение клиренса и объема распределения зависят от возраста. У детей в возрасте от 3 до 12 лет, подвергавшихся плановым хирургическим вмешательствам под общей анестезией, абсолютные значения клиренса и объема распределения были снижены в сравнении со значениями у взрослых. Оба параметра повышались линейно в зависимости от массы тела, у пациентов в возрасте до 12 лет эти значения приближались к значениям у взрослых. Коррекция дозы с учетом массы тела пациентов (от 0,1 мг/кг до 4 мг максимально) компенсирует эти изменения и нормализует системную экспозицию ондансетрона у детей.

У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина (КК) 15-60 мл/мин) снижены системный клиренс и объем распределения, что приводит к небольшом и клинически незначимому увеличению периода полувыведения ($T_{1/2}$ – 5,4 ч).

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек, находящихся на постоянном гемодиализе, фармакокинетика ондансетрона практически не изменяется.

У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью значительно снижается клиренс ондансетрона, в результате чего $T_{1/2}$ увеличивается до 15-32 ч, а биодоступность при приеме внутрь достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма. У таких пациентов суточная доза ондансетрона не должна превышать 8 мг/сут.

У лиц пожилого возраста наблюдается небольшое увеличение биодоступности до 65 % и $T_{1/2}$ до 5 ч. Основываясь на полученных данных о концентрациях ондансетрона в плазме крови, а также результатах моделирования зависимости клинического ответа от экспозиции, предполагается более выраженное влияние на интервал QTcF у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, чем у пациентов более молодого возраста.

Пол

Распределение ондансетрона зависит от пола, у женщин наблюдается более высокая абсорбция при приеме внутрь, а также снижение системного клиренса и объема распределения.

Показания к применению

- профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией у взрослых;
- профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей;
- профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ондансетрону и другим вспомогательным компонентам препарата;
- детский возраст до 3-х лет при профилактике и лечении тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией;
- детский возраст до 18 лет при профилактике и лечении тошноты и рвоты, вызванных лучевой терапией, а также при профилактике послеоперационной тошноты и рвоты;
- беременность и период грудного вскармливания;
- врожденный синдром удлинения QT;
- совместное применение с апоморфином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении ондансетрона у пациентов с повышенной чувствительностью к другим антагонистам $5HT_3$-рецепторов, с нарушением

сердечного ритма и проводимости; у пациентов, получающих антиаритмические лекарственные препараты и бета-адреноблокаторы; у пациентов со значительными нарушениями электролитного баланса; у пациентов с удлинением или риском удлинения интервала QTc, включая пациентов с нарушением водно-электролитного баланса, хронической сердечной недостаточностью, брадиаритмией или у пациентов, принимающих другие лекарственные препараты, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушения водно-электролитного баланса, или снижение частоты сердечных сокращений; у пациентов с подострой непроходимостью кишечника; у пациентов с дефицитом лактазы, непереносимостью лактозы, синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции, при одновременном применении с другими серотонинергическими препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Препарат *Ондавелл* противопоказан к применению в период беременности и грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для приема внутрь.

Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии и может отличаться в зависимости от дозы и комбинаций используемых режимов химиотерапии и лучевой терапии.

Для *взрослых* суточная доза, как правило, составляет 8–24 мг.

Рекомендуются следующие режимы дозирования препарата Ондавелл.

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией у взрослых:

При умеренно эметогенной химиотерапии или лучевой терапии 8 мг ондансетрона назначают за 1-2 ч до начала проведения основной терапии с последующим приемом еще 8 мг через 12 ч;

При высокоэметогенной химиотерапии (например, при применении высоких доз цисплатина), рекомендуемая доза составляет 24 мг одновременно с дексаметазоном внутрь в дозе 12 мг за 1-2 ч до начала проведения химиотерапии.

Для профилактики поздней или длительной рвоты, возникающей через 24 ч, *взрослым* следует продолжить прием препарата Ондавелл внутрь в дозе 8 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней после окончания основной терапии.

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей:

Расчет дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией. Ондансетрон обычно вводят в виде однократной внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м^2 (не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим приемом препарата внутрь через 12 ч. Прием препарата внутрь может быть продолжен еще в течение 5 дней после проведения курса химиотерапии.

Таблица расчета дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 3 до 18 лет для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Площадь поверхности тела	**День 1**	**День 2-6**
≥0,6 м^2 и ≤1,2 м^2	5 мг/ м^2 внутривенно, затем 4 мг ондансетрона через 12 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч
≥1,2 м^2	5 мг/ м^2 внутривенно, затем 8 мг ондансетрона через 12 ч	8 мг ондансетрона каждые 12 ч

Расчет дозы на основании массы тела у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Ондансетрон следует вводить однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии с последующим приемом препарата внутрь через 12 ч после начала терапии. Прием препарата внутрь может быть продолжен еще в течение 5 дней после проведения курса химиотерапии.

Вес	**День 1**	**День 2-6**
>10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч	4 мг ондансетрона каждые 12 ч

Профилактика послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых:

Взрослые. Для профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется прием ондансетрона в дозе 16 мг внутрь за 1 ч до проведения наркоза.

Для лечения послеоперационной тошноты и рвоты ондансетрон применяется в лекарственной форме раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Особые группы пациентов.

Дети в возрасте от 3 лет до 18 лет. Исследования приема ондансетрона внутрь для профилактики или лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде не проводились; для этой цели рекомендовано применение ондансетрона в лекарственной

форме раствор для внутривенного и внутримышечного введения в виде медленных внутривенных инъекций (продолжительностью не менее 30 секунд).

Пациенты пожилого возраста. Имеется ограниченный опыт применения ондансетрона с целью профилактики послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов пожилого возраста, хотя ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получавшими химиотерапию.

*Пациенты с нарушением функции почек. К*оррекции суточной дозы, частоты дозирования или пути введения ондансетрона не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степеней тяжести клиренс ондансетрона существенно снижен, период полувыведения значительно увеличен. У таких пациентов суточная доза ондансетрона не должна превышать 8 мг.

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина – дебризохина. У пациентов с медленным метаболизмом спартеина – дебризохина период полувыведения ондансетрона не изменен. Следовательно, при повторном введении таким пациентам ондансетрона, его концентрация в плазме не будет отличаться от таковой в общей популяции. Поэтому коррекции суточной дозы или частоты дозирования ондансетрона в данном случае не требуется.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000); частота неизвестна – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Нарушения со стороны иммунной системы. Редко: реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек), в ряде случаев тяжелой степени, включая анафилаксию.

Нарушения со стороны нервной системы. Очень часто: головная боль. Н*ечасто:* судороги, двигательные расстройства (включая экстрапирамидные симптомы, такие как дистония, окулогирный криз и дискинезия) при отсутствии клинических последствий., Р*едко:* головокружение, преимущественно во время быстрого внутривенного введения.

Нарушения со стороны органа зрения. Редко: преходящие расстройства зрения (например, затуманенное зрение), главным образом во время внутривенного введения. *Очень редко:* транзиторная слепота, главным образом, во время внутривенного введения.

Нарушения со стороны сердца. Нечасто: аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия. *Редко:* удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»).

Нарушения со стороны сосудов. *Часто:* чувство жара или «приливы». *Нечасто:* снижение артериального давления.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения. Нечасто: икота.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Часто: запор.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей. Нечасто: бессимптомное повышение активности «печеночных» ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в основном, наблюдалось у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редко: токсическая кожная сыпь, включая токсический эпидермальный некролиз.

Передозировка

Симптоматика. В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетроном. В большинстве случаев симптомы передозировки были схожи с нежелательными явлениями, о которых сообщалось в отношении пациентов, получающих рекомендованные дозы. Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ в случае передозировки препаратом. При передозировке препаратом при приеме внутрь у детей сообщалось о симптомах, указывающих на серотониновый синдром.

Лечение. Специфического антидота для ондансетрона нет, поэтому при подозрении на передозировку рекомендуется проводить соответствующую симптоматическую и поддерживающую терапию. Дальнейшее лечение следует проводить исходя из клинической ситуации. Не рекомендуется применение ипекакуаны для лечения передозировки препаратом, так как маловероятно, что пациенты ответят на лечение препаратами ипекакуаны в связи с противорвотным действием ондансетрона.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, обычно принимаемых в комбинации с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепамом, фуросемидом, трамадолом или пропофолом. Ондансетрон метаболизируется рядом изоферментов системы цитохрома Р450 в печени: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. В связи с многообразием изоферментов, способных метаболизировать ондансетрон, ингибирование

изоферментов или уменьшение активности одного из изоферментов (например, при генетическом дефиците CYP2D6) обычно компенсируется другими изоферментами, в результате чего изменения общего клиренса ондансетрона или отсутствуют, или незначительны и практически не требуют коррекции дозы. Следует соблюдать осторожность при применении ондансетрона с препаратами, которые влияют на удлинение интервала QT и/или вызывают нарушения электролитного баланса или снижение частоты сердечных сокращений.

Апоморфин. На основании полученных данных о глубокой гипотензии и потере сознания во время применения ондансетрона с апоморфина гидрохлоридом одновременное применение ондансетрона с апоморфином противопоказано.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин. У больных, получавших мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин и рифампицин), клиренс ондансетрона при пероральном приеме препарата был повышен, а концентрация ондансетрона в крови была пониженной.

Серотонинергические лекарственные препараты (например, СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и СИОЗСН (ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина)). Установлено, что при комбинированном применении ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов, включая СИОЗС и СИОЗСН возрастает риск развития серотонинового синдрома (включая измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения).

Трамадол. Имеются данные небольших исследований, указывающие на то, что ондансетрон может уменьшать анальгезирующий эффект трамадола.

Особые указания

Ондансетрон в таблетированной лекарственной форме, не следует назначать детям с площадью поверхности тела менее 0,6 м^2.

Так как ондансетрон замедляет моторику кишечника, пациенты с симптомами подострой кишечной непроходимости требуют регулярного наблюдения врача.

Ондансетрон вызывает удлинение интервала QT (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Перед назначением препарата следует скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию.

В ходе пострегистрационных исследований были зафиксированы сообщения о развитии серотонинового синдрома включая изменения сознания, нарушения вегетативной регуляции и нервно-мышечные нарушения) на фоне совместного применения

ондансетрона и других препаратов, влияющих на серотонинергическую передачу (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина. Необходимо вести тщательное медицинское наблюдение за такими пациентами. У пациентов, получающих ондансетрон для профилактики тошноты и рвоты после аденотомии и тонзиллэктомии, препарат может маскировать симптомы скрытого кровотечения.

Специальные меры предосторожности при уничтожении неиспользованного лекарственного препарата

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата Ондавелл.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Ондансетрон не оказывает отрицательного влияния на психомоторную активность и не вызывает седативный эффект.

В период лечения препаратом Ондавелл необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 4 мг и 8 мг. По 6 таблеток в контурную безъячейковую упаковку из алюминиевой фольги. По 2 контурных безъячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку, на которой с двух сторон присутствует контроль первого вскрытия.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ПТ. Новелл Фармасьютикал Лабораториз

Ул. Пос Пенгумбен Рая № 8, Сукабуми Селатан, Кебон Джерук, Западная Джакарта 11560, Индонезия

PT. Novell Pharmaceutical Laboratories

Jl. Pos Pengumben Raya No. 8, Sukabumi Selatan, Kebon Jeruk, Jakarta Barat 11560, Indonesia

Производство и выпускающий контроль качества

ПТ. Новелл Фармасьютикал Лабораториз

Ул. Ванахеранг № 35, Тладжунг Удик, Гунунг Путри, Богор 16962, Индонезия

PT. Novell Pharmaceutical Laboratories

Jl. Wanaherang No. 35, Tlajung Udik, Gunung Putri, Bogor 16962, Indonesia

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России

ООО «СВИЧ», 191040, Санкт-Петербург, ул. Пушкинская 12/2 – 21;

тел./факс: +7 (812) 572-22-76.

Генеральный директор

ООО «СВИЧ» А. А. Савин