МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003004 - 250515
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ондансетрон-РОНЦ®
(Ondansetron-RONC®)

Торговое название препарата: Ондансетрон-РОНЦ®

Международное непатентованное название: Ондансетрон (ondansetron)

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав:

1 мл раствора содержит:

активное вещество: ондансетрона гидрохлорида дигидрат 2,5 мг
(в пересчете на ондансетрон основание 2 мг)

вспомогательные вещества: кислоты лимонной моногидрат 0,5 мг,
натрия цитрата дигидрат 0,25 мг,
натрия хлорид 9,00 мг,
вода для инъекций до 1 мл.

Описание: Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, антагонист серотониновых рецепторов

Код АТХ: A04AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ондансетрон является мощным высокоселективным антагонистом $5HT_3$- рецепторов. Механизм подавления тошноты и рвоты точно не известен.

При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов в тонком кишечнике происходит высвобождение серотонина (5НТ) и возбуждение окончаний афферентных волокон блуждающего нерва путем активации $5HT_3$- рецепторов, что запускает периферический механизм реализации рвотного рефлекса. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекса.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003004 - 250515
СОГЛАСОВАНО

Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызвать выброс 5НТ в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema), и это может также запускать центральный механизм рвотного рефлекса. Таким образом, подавление ондансетроном химио- и радиоиндуцированной тошноты и рвоты, по всей видимости, осуществляется благодаря антагонистическому воздействию 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, вероятно, он аналогичен таковому при купировании цитостатической химио- и радиоиндуцированной тошноты и рвоты.

Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.

Фармакокинетика

При внутримышечном введении максимальная концентрация в плазме достигается в течение 10 мин. Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном приеме. Распределение ондансетрона одинаково при приеме внутрь, внутримышечном и внутривенном введении. Объем распределения при достижении равновесной концентрации составляет около 140 л. Ондансетрон обладает умеренной способностью связываться с белками плазмы (70-76 %).

Ондансетрон метаболизируется, главным образом, в печени при участии нескольких ферментных систем. Отсутствие фермента CYP2D6 (полиморфизм дебрисоквина) не влияет на фармакокинетику ондансетрона.

Из системного кровотока ондансетрон элиминируется главным образом в результате метаболизма в печени. Менее 5% введенной дозы выводится в неизмененном виде через почки. Распределение ондансетрона при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении сходно с периодом полувыведения и составляет около 3 ч.

Особые группы пациентов

Пол. Фармакокинетика ондансетрона зависит от пола пациентов. У женщин отмечается большая скорость, степень адсорбции и меньший системный клиренс, объем распределения (показатели скорректированы по массе тела), чем у мужчин.

Пациенты с нарушением функции почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) снижены как системный клиренс, так и объем распределения ондансетрона, результатом чего является небольшое и клинически незначимое увеличение его периода полувыведения (до 5,4 ч). Фармакокинетика ондансетрона остается практически неизменной у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, находящихся на хроническом гемодиализе.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с тяжелым нарушением функции

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003004-250515
СОГЛАСОВАНО

печени резко снижается системный клиренс ондансетрона, в результате чего увеличивается период его полувыведения (до 15-32 ч), а биодоступность при приеме внутрь достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма.

Дети (в возрасте от 1 месяца до 18 лет). У детей в возрасте от 1 до 4 месяцев (n=19), перенесших хирургическое вмешательство, клиренс был приблизительно на 30 % медленнее, чем у пациентов в возрасте от 5 до 24 месяцев (n=22), но сопоставим с данным показателем у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет (с коррекцией показателей в зависимости от массы тела). Период полувыведения в группе пациентов в возрасте от 1 до 4 месяцев в среднем составлял 6,7 ч, по сравнению с 2,9 ч в возрастных группах от 5 до 24 месяцев и от 3 до 12 лет. Различия фармакокинетических параметров частично объясняются более высоким процентным содержанием жидкости в организме новорожденных и грудных детей и более высоким объемом распределения у пациентов в возрасте от 1 до 4 месяцев. У детей в возрасте от 3 до 12 лет, подвергавшихся плановым хирургическим вмешательствам под общей анестезией, абсолютные значения клиренса и объема распределения ондансетрона 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. При коррекции значений клиренса и объема распределения в зависимости от массы тела данные параметры были близки в различных возрастных группах. Расчет дозы с учетом массы тела компенсирует эти возрастные изменения и системную экспозицию ондансентрона у детей.

На основании результатов проведенного популяционного фармакокинетического исследования AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») после приема внутрь и внутривенного введения ондансетрона детям и подросткам была сравнима с таковой у взрослых, за исключением грудных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев. Объем распределения зависел от возраста и был ниже у взрослых по сравнению со значениями у детей.

Пациенты пожилого возраста. Снижение значений клиренса и увеличение периода полувыведения было обнаружено у пожилых пациентов. В клинических испытаниях пациентов со злокачественными новообразованиями не было обнаружено различий безопасности и эффективности применения ондансетрона у более молодых (моложе 65 лет) и пожилых (старше 65 лет) пациентов. Рекомендаций по регулировке дозы у пожилых людей нет. Специальные рекомендации по выбору дозы для пациентов старше 75 лет представлены в разделе «Способ применения и дозы».

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003004-250515
СОГЛАСОВАНО

Показания к применению

- профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитотоксической химиотерапией и радиотерапией;
- профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому компоненту препарата;
- беременность и период кормления грудью;
- одновременное применение с апоморфином;
- врожденный синдром удлинения QT;
- детский возраст до 6 месяцев по показанию «Тошнота и рвота при химиотерапии или лучевой терапии»;
- детский возраст до 1 месяца по показанию «Тошнота и рвота в послеоперационном периоде».

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам $5HT_3$-рецепторов.

Применять с осторожностью у пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости, у пациентов, получающих антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы и у пациентов со значительными нарушениями электролитного баланса.

С осторожностью следует применять ондансетрон у пациентов с удлинением или риском удлинения QTc, включая пациентов с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями или у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут вызывать удлинение интервала QT, или электролитного баланса, или уменьшением частоты сердечных сокращений.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Ондансетрон-РОНЦ® противопоказан при беременности.

При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Тошнота и рвота при цитостатической химиотерапии или радиотерапии

Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии. Для *взрослых* суточная доза, как правило, составляет 8-32 мг. При внутривенном введении в дозах, превышающих 8 мг, но не более максимальной 16 мг, перед лечением препарат следует разводить в 50-100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или другом рекомендуемом инфузионном растворе и проводить инфузию в течение не менее 15 минут. При введении

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000904-250515
СОГЛАСОВАНО

ондансетрона в дозах, не превышающих 8 мг, разведения не требуется; в этом случае препарат можно вводить медленно внутримышечно или внутривенно в течение не менее 30 секунд.

Рекомендуются следующие режимы:

При умеренной эметогенной химиотерапии или радиотерапии:

- 8 мг внутривенно струйно медленно или внутримышечно, непосредственно перед началом химиотерапии.

При высокоэметогенной химиотерапии:

- 8 мг внутривенно струйно медленно непосредственно перед началом химиотерапии, а затем еще две внутривенные инъекции по 8 мг, каждая из которых осуществляется через 2-4 часа;
- непрерывная 24-часовая инфузия препарата в дозе 24 мг со скоростью 1 мг/час;
- 8-16 мг, разведенные в 50-100 мл соответствующего инфузионного раствора, в виде 15-минутной инфузии, непосредственно перед началом химиотерапии.

Эффективность ондансетрона может быть повышена путем одноразового внутривенного введения глюкокортикоида (например, 20 мг дексаметазона) до начала химиотерапии.

Для профилактики поздней или длительной рвоты возникающей через 24 часа, следует продолжить прием препарата внутрь в виде таблеток в дозе 8 мг два раза в сутки в течение 5 дней.

Тошнота и рвота при химиотерапии *у детей и подростков* (в возрасте от 6 месяцев до 18 лет).

Доза препарата у детей рассчитывается на основании площади поверхности или массы тела.

На основании площади поверхности тела. Ондансетрон может назначаться в виде однократной внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м^2 (не более 8 мг) непосредственно перед химиотерапией с последующим приемом внутрь в дозе 4 мг через 12 ч. После окончания курса химиотерапии прием ондансетрона может быть продолжен в дозе по 4 мг два раза в день в течение 5 дней. При применении препарата в данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

На основании массы тела. Препарат следует вводить в виде раствора для внутривенного и внутримышечного введения однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии в дозе 0,15 мг/кг. Доза при внутривенном введении не должна превышать 8 мг. В первый день две дополнительные дозы должны вводиться с интервалом в 4 часа с последующим приемом препарата внутрь. Прием препарата внутрь может продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии (Таблица 1).

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003004-250515
СОГЛАСОВАНО

Таблица 1: Дозирование при химиотерапии в зависимости от массы тела у детей и подростков в возрасте от 6 месяцев до 18 лет.

Масса тела	День 1	Дни 2-6
≤ 10 кг	До 3-х доз по 0,15 мг/кг каждые 4 часа	По 2 мг внутрь каждые 12 часов
> 10 кг	До 3-х доз по 0,15 мг/кг каждые 4 часа	По 4 мг внутрь каждые 12 часов

При применении препарата в данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

Тошнота и рвота в послеоперационном периоде

Взрослые

Для предотвращения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется однократная внутримышечная или медленная внутривенная инъекция в дозе 4 мг в начале наркоза.

Для купирования возникшей тошноты и рвоты рекомендуется однократное внутримышечное или медленное внутривенное введение препарата в дозе 4 мг.

Внутримышечно в один и тот же участок препарат может быть введен в дозе, не превышающей 4 мг.

Дети и подростки (в возрасте от 1 месяца до 18 лет)

Для предотвращения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде у детей ондансетрон применяется в дозе 0,1 мг/кг (максимально до 4 мг) в виде медленной внутривенной инъекции (не менее 30 сек.) непосредственно перед, во время или после проведения анестезии или после операции.

Пациенты пожилого возраста

Изменения дозировки не требуется.

У пациентов в возрасте 75 лет и старше первая внутривенная инфузия не должна превышать 8 мг и вводиться в течение 15 минут. После введения первой дозы 8 мг можно вводить 2 дополнительные инфузионные дозы (не ранее, чем через 4 часа) по 8 мг в течение 15 минут.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется специальных изменений дозировки, частоты приема или способа применения.

Пациенты с нарушениями функции печени

При поражении печени в значительной степени снижается клиренс ондансетрона, увеличивается его период полувыведения. Суточная доза ондансетрона не должна превышать 8 мг в сутки.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003004 - 250515
СОГЛАСОВАНО

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина/дебрисоквина

У пациентов с медленным метаболизмом спартеина и дебризохина период полувыведения не изменен. Коррекции суточной дозы или частоты дозирования ондансетрона не требуется.

Для разведения инъекционного раствора могут применяться следующие инфузионные растворы:

- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы;
- раствор Рингера;
- 10 % раствор маннитола;
- 0,3 % раствор калия хлорида и 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 0,3 % раствор калия хлорида и 5 % раствор декстрозы.

Инфузионный раствор должен быть приготовлен непосредственно перед использованием. Во время проведения инфузии защиты от света не требуется; разведенный инъекционный раствор сохраняет свою стабильность как минимум в течение 24 часов при естественном свете или нормальном освещении.

Побочные действия

Побочные реакции, встречавшиеся чаще, чем в единичных случаях, перечислены в соответствии со следующей градацией: очень часто (>10 %); часто (>1 %,<10 %); нечасто (>0.1 %, <1 %); редко (>0.01 %, <0.1 %); очень редко (<0.01 %).

Аллергические реакции: *редко:* реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек), в ряде случаев тяжелого типа, включая анафилаксию.

Со стороны нервной системы: *очень часто:* головная боль, *нечасто:* судороги, спонтанные двигательные расстройства, включая экстрапирамидные растройства (дистония, окулогирный криз и дискинезия) при отсутствии стойких клинических последствий, *редко:* головокружение вследствие быстрого внутривенного введения.

Со стороны органа зрения: *редко:* переходящие расстройства зрения (затуманенное зрение), главным образом, во время внутривенного введения, *очень редко:* транзиторная слепота, главным образом, во время внутривенного введения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: *часто:* чувство жара или «приливы» крови к коже лица, *нечасто:* боль в грудной клетке, в ряде случаев с депрессией сегмента ST, аритмия, брадикардия, снижение артериального давления, *редко:* удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»).

Со стороны пищеварительной системы: *часто:* запоры, *нечасто:* икота, сухость

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003004-250515
СОГЛАСОВАНО

слизистой оболочки полости рта, диарея, бессимптомное повышение активности печеночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Прочие: *часто:* местные реакции при внутривенном введении – жжение в месте введения, *редко:* гипокалиемия, гиперкреатининемия, *очень редко:* токсическая кожная сыпь, включая токсический эпидермальный некролиз.

Передозировка

Имеется ограниченный опыт передозировки ондансетрона. В большинстве случаев симптомы похожи на усиление дозозависимых побочных реакций при применении препарата в рекомендованных дозах.

Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Рекомендуется мониторинг ЭКГ в случае передозировки ондансетроном.

Лечение: специфического антидота для ондансетрона нет, поэтому при подозрении на передозировку рекомендуется проводить симптоматическую и поддерживающую терапию.

Применять ипекакуану при передозировке ондансетрона не следует, так как эффективность ее маловероятна в связи с противорвотным действием самого ондансетрона.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Нет данных о том, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, часто назначаемых в комбинации с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепамом, фуросемидом, трамадолом или пропофолом.

Ондансетрон метаболизируется несколькими изоферментами системы цитохрома Р450 в печени (CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2). Ингибирование изоферментов или снижение активности одного из изоферментов обычно компенсируется другими, 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.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003004 - 250515
СОГЛАСОВАНО

Фенитоин, карбамазепин, и рифампицин

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

Серотонинергические лекарственные препараты (например, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСН)).

При совместном применении ондансетрона и других серотонинергических препаратов, включая СИОЗС и СИОЗСН, возрастает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции переферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения).

Трамадол

Данные специальных исследований указывают на то, что ондансетрон может уменьшать анальгезирующий эффект трамадола.

Фармацевтическая совместимость с другими лекарственными средствами

Ондансетрон в концентрации 16-160 мкг/мл (от 8 мг/500 мл до 8 мг/50 мл соответственно) фармацевтически совместим и может вводиться через Y-образный инжектор внутривенно капельно совместно со следующими лекарственными средствами:

- цисплатин (в концентрации до 0,48 мг/мл) в течение 1-8 часов;
- фторурацил (в концентрации до 0,8 мг/мл со скоростью 20 мл/ч – более высокие концентрации фторурацила могут вызвать выпадение ондансетрона в осадок);
- карбоплатин (в концентрации до 0,18-9,9 мг/мл) в течение 10-16 минут;
- этопозид (в концентрации до 0,144-0,25 мг/мл) в течение 30-60 минут;
- цефтазимид (в дозе 0,25-2,0 г в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 минут);
- циклофосфамид (в дозе 0,1-1,0 г в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 минут);
- доксорубицин (в дозе 10-100 мг в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 минут);
- дексаметазон: возможно внутривенное введение 20 мг дексаметазона медленно, в течение 2-5 минут. Лекарственные средства можно вводить через одну капельницу, при этом в растворе концентрации дексаметазона могут составлять от 32 мкг до 2,5 мг/мл, ондансетрона – от 8 мкг до 1 мг/мл.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003004 - 250515
СОГЛАСОВАНО

Особые указания

Есть сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к другим селективным антагонистам $5HT_3$-рецепторов.

Так как ондансетрон увеличивает время прохождения содержимого по толстому кишечнику, больные с признаками непроходимости кишечника после применения препарата требуют регулярного наблюдения.

Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получающих ондансетрон. Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию.

Установлено, что при применении ондансетрона и других серотонинергических препаратов возрастает риск развития серотонинового синдрома. Если применение ондансетрона и других серотонинергических препаратов клинически обосновано, необходимо обеспечить регулярное наблюдение за состоянием пациента.

Клиренс ондансетрона у детей от 1 до 4-х месяцев снижен, а период полувыведения примерно в 2,5 раза больше, чем у детей в возрасте от 4-х и до 24 месяцев. Поэтому рекомендуется тщательное динамическое наблюдение за пациентами, получающими ондансетрон в возрасте от 1 до 4-х месяцев.

Фармацевтические меры предосторожности.

Ондансетрон не следует вводить в одном шприце или в одном инфузионном растворе с другими лекарственными средствами, за исключением лекарственных средств, указанных в разделах «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Ондансетрон-РОНЦ® не влияет на концентрацию внимания и способность управлять транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения 2 мг/мл.

По 2 мл или 4 мл во флаконы, укупоренные пробками под обкатку алюминиевыми колпачками или алюминиевыми колпачками с пластмассовыми вставками.

По 1, 2, 5, 10 флаконов с препаратом вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП - 003004 - 250515
СОГЛАСОВАНО

Срок годности

2 года.

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

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Отпуск из аптек

По рецепту.

Производитель

Филиал «Наукопрофи» ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр.18

тел./факс: (499) 324-14-34

Организация, принимающая претензии

Филиал «Наукопрофи» ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр.18

тел./факс: (499) 324-14-34

Директор

Филиала «Наукопрофи»

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» С.В.Копачевская

ФГБУ
МЗ РФ
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5

87795