

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ондансетрон, 2 мг/мл, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ондансетрон.

Каждый мл раствора содержит 2 мг ондансетрона (в виде гидрохлорида дигидрата).

Каждая ампула объемом 2 мл содержит 4 мг ондансетрона (в виде гидрохлорида дигидрата).

Каждая ампула объемом 4 мл содержит 8 мг ондансетрона (в виде гидрохлорида дигидрата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол, натрий (см раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Бесцветная или почти бесцветная прозрачная или с легкой опалесценцией жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Ондансетрон показан к применению для:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

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

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

Рекомендуемая доза составляет 8 мг, внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м) непосредственно перед началом химио- или лучевой терапии (в таком случае препарат можно вводить медленно внутримышечно или внутривенно в течение не менее 30 секунд).

При высокоэметогенной химиотерапии максимальная начальная доза ондансетрона должна составлять 16 мг в виде 15 минутной инфузии. Однократная внутривенная доза ондансетрона не должна превышать 16 мг.

Эффективность ондансетрона при высокоэметогенной химиотерапии можно повысить путем однократного в/в введения дексаметазона натрия фосфата в дозе 20 мг перед проведением химиотерапии.

После введения первой дозы ондансетрона можно вводить две дополнительные дозы по 8 мг в/м или в/в с интервалом в 2-4 часа, либо обеспечить непрерывную инфузию со скоростью 1 мг/ч в течение не более 24 часов.

Для лечения отсроченной или затяжной рвоты спустя первые 24 часа рекомендован прием ондансетрона в лекарственных формах для ректального или перорального

применения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

При лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше все дозы в/в введения следует разводить и вводить в виде 15-минутной инфузии, а при необходимости повторного применения вводить не ранее, чем через 4 часа.

Пациентам от 65 до 74 лет после первой дозы ондансетрона 8 мг или 16 мг в виде 15-минутной инфузии можно вводить две дополнительные дозы (не ранее, чем через 4 часа) по 8 мг в виде 15-минутной инфузии.

Пациентам в возрасте от 75 лет и старше первая внутривенная 15-минутная инфузия не должна превышать 8 мг. После введения первой дозы 8 мг можно вводить две дополнительные дозы в виде 15-минутной инфузии (не ранее, чем через 4 часа) по 8 мг.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции суточной дозы, частоты дозирования или пути введения ондансетрона не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степени 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.

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет

Доза ондансетрона у детей рассчитывается на основе площади поверхности тела или массы тела.

В педиатрических клинических исследованиях ондансетрон применялся в виде в/в инфузии после разведения препарата в 25-50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или другом совместимом растворе в виде 15-минутной инфузии.

Расчет дозы в зависимости от площади поверхности тела

Ондансетрон следует назначать в виде однократной в/в инъекции в дозе 5 мг/м² (не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим пероральным приемом через 12 ч после начала сеанса химиотерапии. Прием ондансетрона перорально может быть продолжен еще в течение 5 дней после проведения курса химиотерапии. При применении препарата в данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

Таблица расчета дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Площадь поверхности тела	День 1	День 2-6
< 0,6 м ²	5 мг/м ² в/в, с последующим переходом на прием ондансетрона внутрь (2 мг) через 12 ч после сеанса химиотерапии	прием ондансетрона внутрь 2 мг каждые 12 ч
≥ 0,6 м ² и ≤ 1,2 м ²	5 мг/м ² в/в, с последующим переходом на прием ондансетрона	прием ондансетрона внутрь 4 мг каждые 12 ч

	внутри (4 мг) через 12 ч после сеанса химиотерапии	
> 1,2 м ²	5 мг/м ² в/в или 8 мг в/в, с последующим переходом на прием ондансетрона внутрь (8 мг) через 12 ч после сеанса химиотерапии	прием ондансетрона внутрь 8 мг каждые 12 ч

Расчет дозы на основании массы тела

Ондансетрон следует вводить однократно в/в непосредственно перед началом химиотерапии в дозе 0,15 мг/кг. Доза при в/в введении не должна превышать 8 мг. В первый день две дополнительные дозы могут вводиться с интервалом в 4 часа с последующим приемом ондансетрона внутрь через 12 часов. Пероральный прием ондансетрона может продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии. При применении ондансетрона у пациентов данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

Таблица расчета дозы на основании массы тела у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Масса тела	День 1	День 2-6
≤ 10 кг	До трех доз по 0,15 мг/кг в/в каждые 4 часа	прием ондансетрона внутрь по 2 мг каждые 12 ч
> 10 кг	До трех доз по 0,15 мг/кг в/в каждые 4 часа	прием ондансетрона внутрь по 4 мг каждые 12 ч

Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей Взрослые

Для профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется однократная в/м или медленная в/в инъекция ондансетрона в дозе 4 мг во время вводного наркоза.

Для лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде ондансетрон вводится однократно в дозе 4 мг в/м или в/в медленно.

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

Для профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде у детей, перенесших оперативное вмешательство под общей анестезией, ондансетрон можно применять в дозе 0,1 мг/кг (максимально до 4 мг) в виде медленной в/в инъекции (не менее 30 секунд) до, во время или после вводного наркоза или после операции.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Имеется ограниченный опыт применения для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов пожилого возраста, хотя ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получающими химиотерапию.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени клиренс ондансетрона существенно снижен, а период полувыведения значительно увеличен. 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.

Способ применения

Внутривенно болюсно или инфузионно, внутримышечно.

Инструкцию по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ондансетрону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- Одновременное применение ондансетрона с апоморфином;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.)
- Врожденный синдром удлинения интервала QT;
- Детский возраст до 6 месяцев по показанию «Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей»;
- Детский возраст до 1 месяца по показанию «Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей»;
- детский возраст до 18 лет (при профилактике и лечении тошноты и рвоты, вызванных лучевой терапией).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при применении:

- у пациентов с гиперчувствительностью к другим антагонистам 5-HT₃-рецепторов;
- у пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости;
- у пациентов, получающих антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы;
- при одновременном применении с другими серотонинергическими лекарственными препаратами;
- у пациентов со значительными нарушениями водно-электролитного баланса;
- у пациентов с удлинением или риском удлинения интервала QTc, включая пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмией или у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут вызывать удлинение интервала QT, или нарушения водно-электролитного баланса, или уменьшение частоты сердечных сокращений;
- у пациентов с подострой кишечной непроходимостью;
- у пациентов с ишемией миокарда.

Есть сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к другим селективным антагонистам 5-HT₃-рецепторов.

Поскольку известно, что ондансетрон увеличивает время прохождения содержимого по толстой кишке, в случае применения препарата у пациентов с симптомами подострой кишечной непроходимости необходимо регулярное наблюдение.

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

Установлено, что при комбинированном применении ондансетрона и других серотонинергических препаратов возрастает риск развития серотонинового синдрома

(см. раздел 4.5.). Если одновременное применение ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов клинически обосновано, необходимо обеспечить регулярное наблюдение за состоянием пациента.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 4 мл, то есть, по сути, не содержит натрия.

Сорбитол

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нет данных, 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, трамadolом или пропofолом.

Ондансетрон метаболизируется рядом изоферментов системы цитохрома P450 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 апоморфином одновременное применение ондансетрона с апоморфином противопоказано.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин

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

Трамadol

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

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 лекарственных препаратов, включая СИОЗС и СИОЗСН, возрастает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Тест на беременность

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом перед применением препарата

следует проводить тест на беременность.

Контрацепция

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует разъяснить, что имеется вероятность негативного влияния ондансетрона на развивающийся плод. Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом, живущим половой жизнью, рекомендуется использовать эффективные средства контрацепции (методы контрацепции с вероятностью наступления беременности менее 1 %) на протяжении всего периода лечения препаратом и 2 дней после его завершения.

Беременность

Краткая характеристика риска

В эпидемиологических исследованиях с участием людей было продемонстрировано увеличение частоты появления расщелин губы и неба у детей, матери которых получали ондансетрон в первом триместре беременности. Что касается пороков сердца, результаты эпидемиологических исследований были противоречивы.

Исследования влияния препарата на репродуктивную функцию крыс и кроликов не показали признаков негативного влияния на плод.

Однако противопоказано применять ондансетрон во время беременности.

Клинические данные

В ходе одного когортного исследования, включающего 88467 случаев применения ондансетрона во время беременности, было показано повышение риска развития расщелин губы и неба (3 дополнительных случая на 10000 женщин, получавших препарат, скорректированный относительный риск (ОР) 1,24 (95 % ДИ 1,03-1,48)) при отсутствии существенного повышения риска развития пороков сердца. Отдельно опубликованный анализ подгруппы из 23877 случаев внутривенного введения ондансетрона во время беременности не выявил повышения риска развития расщелин губы и неба и пороков сердца.

В одном исследовании типа «случай–контроль» с использованием популяционных реестров врожденных пороков развития, включающем 23200 случаев в двух наборах данных, в одном наборе данных было продемонстрировано повышение риска расщепления неба, тогда как во втором наборе данных такое повышение риска отсутствовало. В этом исследовании не было выявлено повышенного риска порока сердца.

В ходе второго когортного исследования, включающего 3733 случая применения ондансетрона во время беременности, было показано повышение риска дефектов межжелудочковой перегородки (скорректированный ОР 1,7 (95 % ДИ 1,0-2,9)) при отсутствии статистически значимого повышения риска развития пороков сердца в целом.

Лактация

Краткая характеристика риска

Не установлено, проникает ли препарат Ондансетрон в грудное молоко человека.

Отсутствуют данные о влиянии препарата Ондансетрон на получающего грудное вскармливание ребенка и на выработку грудного молока. Однако показано, что ондансетрон проникает в грудное молоко животных (крыс).

В связи с этим матерям, получающим ондансетрон, рекомендуется воздержаться от грудного вскармливания детей.

Фертильность

Ондансетрон не оказывает влияния на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Ондансетрон не обладает седативным эффектом и не влияет на способность пациентов управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными

видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота развития нежелательных реакций представлена в соответствии с классификацией, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нежелательные реакции, наблюдаемые «очень часто», «часто» и «нечасто», обычно определяли по данным клинических исследований. Частоту встречаемости при приеме плацебо также учитывали. Нежелательные реакции, наблюдаемые «редко» и «очень редко», определяли на основании спонтанных сообщений, полученных в рамках пострегистрационного наблюдения.

При приеме стандартных рекомендованных доз ондансетрона установлена частота встречаемости, представленная ниже. Профиль нежелательных реакций у детей и подростков был сопоставим с профилем, наблюдаемых у взрослых.

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; нечасто — судороги, двигательные расстройства (включая экстрапирамидные симптомы, такие как дистония, окулогирный криз (судорога взора) и дискинезия) при отсутствии стойких клинических последствий; редко — 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, преимущественно во время внутривенного введения. Большинство случаев слепоты благополучно разрешились в течение 20 минут. Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза.

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»); частота неизвестна — ишемия миокарда.

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.

Желудочно-кишечные нарушения: 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 эпидермальный некролиз.

Общие нарушения и реакции в месте введения: часто — местные реакции при внутривенном введении — жжение в месте введения.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации

лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (РОСЗДРАВНАДЗОР)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7-800-550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Адрес в интернете: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетроном. В большинстве случаев симптомы похожи на побочные реакции при применении препарата в рекомендованных дозах. Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ в случае передозировки препаратом. При передозировке ондансетроном при приеме внутрь у детей сообщалось о симптомах, указывающих на серотониновый синдром.

Лечение

Специфического антидота нет. В случаях предполагаемой передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противорвотные средства; антагонисты серотониновых 5-HT₃-рецепторов.

Код АТХ: A04AA01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ондансетрон является мощным высокоселективным антагонистом 5-HT₃-рецепторов. Механизм подавления тошноты и рвоты точно не известен. При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов возможно высвобождение серотонина (5-HT) в тонкой кишке, вызывающего рвотный рефлекс через активацию 5-HT₃-рецепторов и возбуждение окончаний афферентных волокон блуждающего нерва. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекса.

Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызвать выброс 5-HT в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema) и запуск центрального механизма рвотного рефлекса. Таким образом, подавление ондансетроном тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, по всей видимости, осуществляется благодаря антагонистическому воздействию на 5-HT₃-рецепторы нейронов, расположенных как на периферии, так и в центральной нервной системе.

Механизмы действия препарата при купировании послеоперационных тошноты и рвоты не установлены, но в целом они соответствуют таковым при купировании тошноты и рвоты, индуцированных проведением химиотерапии и лучевой терапией.

Обладает анксиолитической активностью. Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном применении.

Абсорбция

Ондансетрон обладает одинаковым системным воздействием при внутримышечном и внутривенном введении.

Распределение

Протеинсвязывающая способность ондансетрона невысока (70-76 %).

Распределение ондансетрона при внутримышечном и внутривенном введении у взрослых сходно, при этом объем распределения в равновесном состоянии составляет около 140 л.

Биотрансформация

Ондансетрон метаболизируется главным образом в печени при участии нескольких ферментных систем. Отсутствие изофермента CYP2D6 (полиморфизм спартеиндебризохинового типа) не оказывает влияния на фармакокинетику ондансетрона.

Элиминация

Ондансетрон выводится из системного кровотока, в основном, посредством метаболизма в печени. Менее 5% введенной дозы выводится в неизмененном виде почками.

Распределение ондансетрона при внутримышечном или внутривенном введении сходно с периодом полувыведения и составляет около 3 ч.

Пол

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

Пациенты пожилого возраста

Основываясь на полученных данных о концентрации ондансетрона в плазме крови, а также результатах моделирования зависимости клинического ответа от экспозиции, предполагается более выраженное влияние на интервал QTcF (интервал QT с коррекцией Фридеричи) у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, чем у пациентов более молодого возраста. В отношении пациентов в возрасте старше 65 лет и старше 75 лет представлены специальные рекомендации по выбору дозы для внутривенного введения (см. раздел 4.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов со средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) системный клиренс и объем распределения снижаются после внутривенного введения ондансетрона, что приводит к небольшому клинически незначительному увеличению периода полувыведения (5,4 часа). Исследования у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек, которые нуждаются в регулярном гемодиализе (исследования проводились между сеансами диализа) не показали изменения фармакокинетики ондансетрона после его внутривенного введения.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени резко снижается системный клиренс ондансетрона с увеличением периода полувыведения до 15-32 часов, и биодоступность при приеме внутрь достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма.

Дети

Дети в возрасте от 1 месяца до 18 лет

У детей в возрасте от 1 до 4 месяцев, перенесших хирургическое вмешательство,

клиренс ондансетрона был приблизительно на 30 % медленнее, чем у пациентов в возрасте от 5 до 24 месяцев, 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 у новорожденных и грудных детей и более высоким объемом распределения таких водорастворимых лекарственных препаратов, как ондансетрон, 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 детей 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 показатели были близки в различных возрастных группах. Расчет дозы с учетом массы тела компенсирует возрастные изменения и системную экспозицию ондансетрона у детей.

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») после перорального приема 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.

Клиренс ондансетрона зависел от массы тела пациента, но не зависел от возраста, за исключением грудных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев. Сложно сделать окончательный вывод в отношении того, связано ли было снижение клиренса ондансетрона у грудных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев с их возрастом, или данное снижение имело естественную вариабельность, связанную с небольшим числом обследованных детей данной возрастной группы. Поскольку дети младше 6 месяцев получали только одну дозу препарата при возникновении послеоперационной тошноты и рвоты, скорее всего, снижение клиренса не будет иметь клинического значения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сорбитол

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия цитрата дигидрат

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

Приготовленный раствор

С микробиологической точки зрения готовый к применению препарат подлежит немедленному применению.

Если препарат не введен немедленно, хранение готового к применению препарата и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 24 часов при температуре 2–8 °С, если разведение осуществлялось в

проверенных и валидированных асептических условиях.

Во время проведения инфузии защиты от света не требуется; разведенный инъекционный раствор сохраняет свою стабильность как минимум в течение 24 ч при естественном свете или нормальном освещении.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Условия хранения готового инфузионного раствора см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл или 4 мл в ампулы бесцветного нейтрального стекла тип I с цветным кольцом разлома или с цветной точкой и насечкой.

На ампулы дополнительно наносят одно, два или три цветных кольца или без дополнительных цветных колец.

По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и пленки полимерной или без пленки.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Препарат Ондансетрон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, нельзя применять в одном шприце или инфузионном пакете с другими препаратами, кроме перечисленных в данном разделе.

Для разведения инъекционного раствора могут применяться следующие растворы:

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

Растворы для в/в введения следует готовить непосредственно перед введением в соответствующих стерильных условиях.

Фармацевтическая совместимость с другими лекарственными препаратами

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

- цисплатин в концентрации до 0,48 мг/мл (240 мг в 500 мл) при введении в течение от 1 до 8 ч;
- фторурацил в концентрации до 0,8 мг/мл (2,4 г в 3 л или 400 мг в 500 мл) при введении со скоростью 20 мл/ч (500 мл/24 часа). Более высокие концентрации фторурацила могут вызвать выпадение ондансетрона в осадок. Фторурацил для инфузий может содержать до 0,045 % магния хлорида дополнительно к другим вспомогательным веществам, по которым установлена совместимость;
- карбоплатин в концентрации от 0,18 мг/мл до 9,9 мг/мл (от 90 мг в 500 мл до 990 мг в 100 мл) при введении в течение от 10 мин до 1 часа;
- этопозид в концентрации от 0,144 мг/мл до 0,25 мг/мл (от 72 мг в 500 мл до 250 мг в 1 л) при введении в течение от 30 мин до 1 часа;
- цефтазидим: дозы в диапазоне от 250 мг до 2000 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению

производителя (2,5 мл на 250 мг и 10 мл на 2000 мг цесфатазида) и вводимые в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин;

- циклофосфамид: дозы в диапазоне от 100 мг до 1000 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (5 мл на 100 мг циклофосфамида) и вводимые в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин;
- доксорубин: дозы от 10 мг до 100 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (5 мл на 10 мг доксорубина) и вводимые в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин;
- дексаметазон: возможно в/в введение 20 мг дексаметазона натрия фосфата медленно, в течение от 2 до 5 мин через Y-порт, с введением от 8 мг до 16 мг ондансетрона, разведенного в 50-100 мл в совместимом растворе для инфузий, в течение, приблизительно, 15 мин.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: info@sotex.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ЗАО «ФармФирма «Сотекс»

141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11

Тел.: +7 (495) 956-29-30

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ондансетрон доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <http://eec.eaeunion.org>.