

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.

1 мл раствора содержит 2,0 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: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для для внутривенного и внутримышечного введения.

Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная 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.

При высокоэметогенной химиотерапии максимальная начальная доза ондансетрона должна составлять 16 мг в виде 15-минутной инфузии. Однократная в/в 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.

При в/в введении в дозах, превышающих 8 мг, но не более максимальной 16 мг, перед лечением препарат Ондансетрон следует разводить в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, либо 5 % раствора декстрозы для инъекций, после чего вводить в течение не менее 15 мин. При введении ондансетрона в дозах, не превышающих 8 мг, разведения не требуется; в таком случае препарат можно вводить медленно в/м или в/в в течение не менее 30 секунд.

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

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

Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых

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

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

Особые группы пациентов

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

Пациенты пожилого возраста

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

Пациентам в возрасте 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 ч) по 8 мг в виде 15-минутной инфузии.

У пациентов в возрасте 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 ч) 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 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.

Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых

Пациенты пожилого возраста

Имеется ограниченный опыт применения ондансетрона 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 почек

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

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.

Дети

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

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

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

Расчет 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

Препарат 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 1. Расчет доз 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, затем 2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) через 12 ч после сеанса химиотерапии	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 ч
≥ 0,6 м ² и ≤ 1,2 м ²	5 мг/м ² в/в, затем 5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона)	5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки

	через 12 ч после сеанса химиотерапии	(4 мг ондансетрона) каждые 12 ч
>1,2 м ²	5 мг/м ² в/в или 8 мг в/в, затем 10 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (8 мг ондансетрона) через 12 ч после сеанса химиотерапии	10 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (8 мг ондансетрона) каждые 12 ч

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

Препарат 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 ч с последующим приемом ондансетрона перорально через 12 ч. Пероральный прием ондансетрона может продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии. При применении препарата у пациентов данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

Таблица 2. Расчет доз 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 ч	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 ч
> 10 кг	До трех доз по 0,15 мг/кг в/в, каждые 4 ч	5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч

Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у детей

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

Для профилактики и лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде у детей, перенесших оперативное вмешательство под общей анестезией, препарат 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.

Способ применения

Внутривенно или 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

- Беременность, период грудного вскармливания
- Комбинированное применение с апоморфином
- 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

С осторожностью

Препарат Ондансетрон рекомендуется применять с осторожностью:

- у пациентов с гиперчувствительностью к другим антагонистам 5-НТ₃-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, брадиаритмиями 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.

Особые указания

Есть сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к другим селективным антагонистам 5-НТ₃-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, в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получающих ондансетрон.

Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипوماгниемию.

Установлено, что при одновременном 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.

Сообщалось о случаях ишемии миокарда у пациентов, получающих ондансетрон. У некоторых пациентов, особенно при в/в введении, симптомы появлялись сразу после введения ондансетрона. Пациентов следует предупредить о признаках и симптомах ишемии миокарда.

Вспомогательные вещества

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других лекарственных средств, обычно применяемых 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 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 данных препаратов противопоказано.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин

У пациентов, получавших мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин и рифампицин), клиренс ондансетрона при его 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))

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.

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 ондансетрона на репродуктивную функцию крыс и кроликов не показали признаков негативного воздействия 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 пороков 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

Не установлено, проникает ли ондансетрон в грудное молоко человека.

Отсутствуют данные о влиянии ондансетрона 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

Препарат 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 быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Табличное 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, наблюдаемым у взрослых.

Таблица 3. Нежелательные реакции, наблюдаемые при применении ондансетрона

Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>					
			реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек) в ряде случаев тяжелой степени, включая анафилаксию		

<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>					
головная боль		судороги, двигательные расстройства (включая экстрапиримидные симптомы, такие как дистония, окулогирный криз (судорога взора) и дискинезия) при отсутствии стойких клинических последствий	головокружение, преимущественно во время быстрого внутривенного введения		
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>					
			преходящие расстройства зрения (например, затуманенное зрение), главным образом, во время внутривенного введения	транзиторная слепота, главным образом, во время внутривенного введения. Большинство случаев слепоты благополучно разрешились в течение 20 мин. Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза	
<i>Нарушения со стороны сердца</i>					
		аритмия	удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию)		ишемия миокарда

			типа «пируэт»)		
		боль в грудной клетке, как сопровожда- ющаяся, так и не сопровожда- ющаяся снижением сегмента ST			
		брадикардия			
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>					
	чувство жара или «приливы»	снижение артериаль- ного давления			
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>					
		икота			
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>					
	запор				
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>					
		бессим- птомное повышение активности «печеноч- ных» ферментов аланинами- нотрансфе- разы (АЛТ), аспартатами- нотрансфе- разы (АСТ) (в основном, наблюдалось у пациентов, получающих химиотера- пию цисплатином)			
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>					
				токсическая кожная сыпь, включая токсический эпидермаль- ный некролиз	
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>					
	местные реакции при внутривен- ном введении - жжение в				

	месте введения				
--	-------------------	--	--	--	--

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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 сообщений о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Телефон.: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетроном. В большинстве случаев симптомы передозировки были похожи на нежелательные реакции при применении препарата в рекомендованных дозах. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противорвотные средства; антагонисты серотониновых 5-НТ₃-рецепторов.

Код АТХ: А04АА01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Ондансетрон является мощным высокоселективным антагонистом 5-НТ₃-рецепторов. Механизм подавления тошноты и рвоты точно неизвестен. При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов возможно высвобождение серотонина (5-НТ) в тонком кишечнике, вызывающего рвотный рефлекс через активацию 5-НТ₃-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-НТ 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-НТ₃-рецепторы нейронов, расположенных как на периферии, так и в центральной нервной системе.

Механизмы действия препарата при купировании послеоперационной 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 пероральном приеме, внутримышечном и внутривенном введении у взрослых сходно, при этом объем распределения в равновесном состоянии составляет около 140 л.

Биотрансформация

Ондансетрон выводится из системного кровотока путем метаболизма в печени при участии различных 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 неизменном виде почками.

Распределение ондансетрона при пероральном приеме, 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 QT с коррективкой Фридеричи (QTcF) 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 ч). 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 ч, 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 ($n = 19$), 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 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 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 возрастные изменения и системную экспозицию ондансетрона у детей.

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) 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, 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, учитывая небольшое число обследованных пациентов в данной возрастной группе. Поскольку пациенты в возрасте 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

Натрия хлорид

0,1 М раствор хлористоводородной кислоты (для коррекции pH)

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)

3 года.

Приготовленный раствор

Препарат Ондансетрон должен быть использован или разбавлен непосредственно после открытия ампулы.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

2 мл препарата в ампулы вместимостью 2 мл или 4 мл препарата в ампулы вместимостью 5 мл из бесцветного нейтрального стекла марки НС-3 или в ампулы медицинского стекла 1-го гидролитического класса. Ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома.

5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

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

Фармацевтическая совместимость

Препарат Ондансетрон должен быть использован или разбавлен непосредственно после открытия ампулы. Любой объем оставшегося раствора должен быть утилизирован.

Препарат Ондансетрон не следует обрабатывать в автоклаве.

Проведенные исследования совместимости с использованием инфузионных пакетов из поливинилхлорида и систем для введения из поливинилхлорида показали, что стабильность обеспечивается за счет использования инфузионных пакетов из полиэтилена или стеклянных флаконов типа 1.

Подтверждена стабильность разведенного препарата Ондансетрон в инфузионном растворе натрия хлорида 0,9 % или декстрозы 5 % в шприцах из полипропилена. Поэтому можно сделать вывод о стабильности в шприцах из полипропилена препарата Ондансетрон, разбавленного совместимыми инфузионными растворами. В соответствии с требованиями надлежащей фармацевтической практики растворы для внутривенного введения следует готовить непосредственно перед введением в соответствующих стерильных условиях.

Совместимость с инфузионными растворами

Исследования фармацевтической совместимости показали, что препарат Ондансетрон с нижеперечисленными инфузионными растворами сохраняет свою стабильность в течение 7 дней при комнатной температуре (не выше 25 °С) в условиях люминесцентного освещения или в холодильнике при температуре 2–8 °С:

- 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.

Совместимость с другими препаратами

Препарат Ондансетрон может быть введен в виде инфузии со скоростью 1 мг/ч из инфузионного пакета или шприцевого насоса.

Препарат Ондансетрон может вводиться через Y-порт в концентрации ондансетрона от 16 до 160 мкг/мл (например, 8 мг/500 мл и 8 мг/50 мл соответственно) одновременно с препаратами, описанными ниже.

Цисплатин	В концентрации до 0,48 мг/мл (например, 240 мг в 500 мл) при введении в течение от 1 до 8 ч.
-----------	--

Фторурацил	В концентрации до 0,8 мг/мл (например, 240 мг в 300 мл или 400 мг в 500 мл) при введении со скоростью не менее 20 мл/ч (500 мл/24 ч). 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	Концентрации в диапазоне от 0,18 до 9,9 мг/мл (например, от 90 мг в 500 мл до 990 мг в 100 мл) при введении в течение от 10 мин до 1 ч.
Этопозид	Концентрации в диапазоне от 0,144 до 0,25 мг/мл (например, от 72 мг в 500 мл до 250 мг в 1 л) при введении в течение от 30 мин до 1 ч.
Цефтазидим	Дозы в диапазоне от 250 до 2000 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (например, 2,5 мл на 250 мг и 10 мл на 2 г цефтазидима) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.
Циклофосфамид	Дозы в диапазоне от 100 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 внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.
Доксорубицин	Дозы в диапазоне от 10 до 100 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (5 мл на 10 мг доксорубицина) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.
Дексаметазон	Возможно введение дексаметазона натрия фосфата 20 мг в форме медленной внутривенной инъекции в течение от 2 до 5 мин через Y-порт, с введением от 8 до 16 мг препарата Ондансетрон, разведенного в 50–100 мл в совместимом растворе для инфузий, в течение, приблизительно, 15 мин. Совместимость дексаметазона натрия фосфата и ондансетрона была подтверждена при

	введении этих препаратов через одну и ту же систему для введения, что позволило получить ожидаемые концентрации от 32 мкг/мл до 2,5 мг/мл для дексаметазона натрия фосфата и от 8 мкг/мл до 1 мг/мл для ондансетрона.
--	---

Утилизация

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Биохимик»

Адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Телефон: +7 (8342) 38 03 68

Адрес электронной почты: biohimic@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Биохимик»

Адрес: 430030, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Васенко, д. 15А

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

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 и информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.