

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)

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. размер 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная жидкость

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. 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 и детей.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим 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 или внутримышечно непосредственно перед началом химио- или лучевой терапии.

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

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

При внутривенном введении в дозах, превышающих 8 мг, но не более максимальной 16

мг, перед введением препарат 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 минут. При введении ондансетрона в дозах, не превышающих 8 мг, разведения не требуется; в таком случае препарат можно вводить медленно внутримышечно или внутривенно в течение не менее 30 секунд.

После введения первой дозы ондансетрона можно вводить 2 дополнительные дозы внутримышечно или внутривенно по 8 мг 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 препарата в лекарственных формах для ректального или перорального применения.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

У пациентов в возрасте от 65 до 74 лет после первой дозы ондансетрона 8 мг или 16 мг в виде 15-минутной инфузии можно вводить 2 дополнительные дозы (не ранее, чем через 4 часа) 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 2 дополнительные дозы в виде 15-минутной инфузии (не ранее, чем через 4 часа) по 8 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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.

Дети

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

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.

В педиатрических клинических исследованиях препарат применялся в виде внутривенной 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

Ондансетрон следует назначать в виде однократной внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м² (не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим пероральным приемом через 12 ч. Прием препарата 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	Дни 2-6
< 0,6 м ²	5 мг/м ² внутривенно, затем 2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) через 12 ч	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 ч
≥ 0,6 м ² и ≤ 1,2 м ²	5 мг/м ² внутривенно, затем 5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) через 12 ч	5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч
> 1,2 м ²	5 мг/м ² внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 10 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (8 мг ондансетрона) через 12 ч	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, раствор для внутривенного и внутримышечного введения следует вводить однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии в дозе 0,15 мг/кг. Доза при внутривенном введении не должна превышать 8 мг. В первый день 2 дополнительные дозы могут вводиться с интервалом в 4 часа с последующим приемом препарата перорально через 12 часов. Пероральный прием препарата может продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии. При применении препарата у пациентов данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

Таблица расчета 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	Дни 2-6
≤ 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно, каждые 4 ч	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 ч
> 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно, каждые 4 ч	5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) 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 внутримышечная или медленная внутривенная инъекция препарата в дозе 4

мг во время вводного наркоза. Для лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде препарат вводится однократно в дозе 4 мг внутримышечно или медленно внутривенно.

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 можно применять в дозе 0,1 мг/кг (максимально до 4 мг) в виде медленной внутривенной инъекции (не менее 30 секунд) до, во время или после вводного наркоза или после операции.

Особые группы пациентов

Лица 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 почечной недостаточностью

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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, внутримышечно.

Инструкции 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 с апоморфином;
- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- беременность;
- период грудного вскармливания;
- 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

Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам 5HT₃-рецепторов, 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 нарушения электролитного баланса или уменьшение частоты сердечных нарушений, при одновременном применении с другими серотонинергическими лекарственными препаратами, у пациентов с ишемией миокарда, у пациентов с подострой кишечной непроходимостью.

Особые указания

Имеются 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 толстому кишечнику, в случае применения препарата у пациентов с симптомами подострой кишечной непроходимости необходимо регулярное наблюдение.

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

Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получающих ондансетрон. Не следует назначать препарат пациентам с врожденным синдромом удлинения интервала QT. С осторожностью следует применять препарат у пациентов с удлинением и риском удлинения интервала QTc, включая пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, хронической сердечной недостаточностью, брадиаритмиями или у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушения водно-электролитного баланса. Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомagneмию.

В пострегистрационных исследованиях были также зарегистрированы случаи двунаправленной желудочковой тахикардии.

При совместном применении ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и

ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗСН), возрастает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения).

Препарат не следует вводить в одном шприце или в одном инфузионном растворе с другими лекарственными средствами, за исключением средств, указанных в разделе 4.2. и 4.5.

Вспомогательные вещества

Натрий

Разовая доза препарата (4 мл) содержит 0,63 ммоль (или 14,4 мг) натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Нет данных о том, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, часто применяемых в комбинации с ним.

Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепамом, фурсемидом, трамadolом и пропofолом.

Ондансетрон метаболизируется рядом изоферментов системы цитохрома P450 в печени: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. В связи с многообразием изоферментов, способных метаболизировать ондансетрон, ингибирование или уменьшение активности одного из изоферментов (например, при генетическом дефиците изофермента 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, рифампицин

У пациентов, получающих сильные индукторы изофермента CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин и рифампицин), клиренс ондансетрона был повышен, а концентрация ондансетрона в крови понижена.

Трамadol

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

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

При совместном применении ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов, включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (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 разъяснять, 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 I триместре беременности. Что касается пороков сердца, результаты эпидемиологических исследований были противоречивы. Исследования влияния препарата на репродуктивную функцию у крыс и кроликов не показали признаков негативного воздействия на плод.

Однако противопоказано применять ондансетрон во время беременности.

Клинические данные

В ходе одного когортного исследования, включавшего 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 расщелин 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, включавшего 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

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

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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$);

редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$);

очень редко ($< 1/10\,000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможность).

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.

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 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, 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.

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.

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.

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

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях 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.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетрона. В большинстве случаев симптомы передозировки совпали с нежелательными дозозависимыми реакциями, возникающими при приеме препарата в рекомендованных дозах.

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

Возможные симптомы: нарушение зрения, запор, снижение артериального давления и вазовагальный эпизод с преходящей атриовентрикулярной блокадой II степени. Во всех случаях явления полностью обратимы. При передозировке препаратом при приеме внутрь у детей сообщалось о симптомах, указывающих на серотониновый синдром.

Лечение

Специфического антитода нет, поэтому при передозировке рекомендуется проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Не рекомендуется применение ипекакуаны для лечения передозировки ондансетроном, так как пациенты могут не ответить на лечение 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 лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов возможно высвобождение серотонина (5-HT) в тонком кишечнике, вызывающего рвотный рефлекс через активацию 5-HT₃-рецепторов и возбуждение окончаний афферентных волокон блуждающего нерва. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекса. Активация афферентных волокон блуждающего нерва, в свою очередь, может вызвать выброс 5HT в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema) и, следовательно, запустить рвотный рефлекс через центральный механизм. Таким образом, подавление ондансетроном химио- и радиоиндуцированной тошноты и рвоты, по всей видимости, осуществляется благодаря антагонистическому воздействию на 5-HT₃-рецепторы нейронов, расположенных как в периферической, так и в центральной нервной системе (ЦНС).

Механизм действия препарата при купировании послеоперационной тошноты и рвоты не ясен, вероятно, он аналогичен таковому при купировании химио- и радиоиндуцированной тошноты и рвоты.

Обладает анксиолитической активностью.

Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические показатели ондансетрона не изменяются при его многократном введении.

Абсорбция

Ондансетрон обладает одинаковым системным воздействием при внутримышечном и внутривенном введении.

Распределение

Протеинсвязывающая способность ондансетрона невысока (70 – 76 %).

Распределение ондансетрона при внутривенном и внутримышечном 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 спартеин-дебризохинового 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 внутривенном и внутримышечном введении сходно с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) 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. Для 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 почечной недостаточности (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 почечной недостаточности, 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 препарата 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 детей в возрасте от 5 до 24 месяцев, но сопоставим с данным показателем у детей в возрасте от 3 до 12 лет (с

коррекцией показателей в зависимости от массы тела). Период полувыведения в группе детей в возрасте от 1 до 4 месяцев в среднем составлял 6,7 часов по сравнению с 2,9 часа в возрастных группах от 5 до 24 месяцев и от 3 до 12 лет.

Различия фармакокинетических показателей 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 детей 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 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 в отношении того, связано ли 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 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

Лимонной кислоты моногидрат

Натрия цитрата пентасеквигидрат

Натрия хлорид

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)

2 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В сухом, защищённом от света месте при температуре не выше 25° С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 2 мл или 4 мл в ампулы нейтрального стекла НС-3.

По 5 или 10 ампул вместе с инструкцией по применению в пачке из картона. Пачку оклеивают этикеткой-бандеролью. Допускается текст этикетки-бандероли наносить непосредственно на пачку.

По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке из плёнки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой, или без фольги.

По 1 или 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона и наклеивают этикетку-бандероль. Допускается текст этикетки-бандероли наносить непосредственно на пачку.

В каждую пачку вкладывают нож ампульный или скарификатор. При упаковке ампул с точкой или кольцом излома нож ампульный или скарификатор не вкладывают.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Фармацевтическая совместимость

Препарат Ондансетрон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения должен быть использован или разбавлен непосредственно после открытия ампулы. Любой объем оставшегося раствора должен быть утилизирован.

Препарат Ондансетрон, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 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, раствор для внутривенного и внутримышечного введения 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, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 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 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 часов.
Фторурацил	В концентрации до 0,8 мг/мл (например, 2,4 г в 3 л или 400 мг в 500 мл) при введении со скоростью не менее 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	Концентрации в диапазоне от 0,18 мг/мл 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 часа.
Этопозид	Концентрации в диапазоне от 0,144 мг/мл 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 часа.
Цефтазидим	Дозы в диапазоне от 250 мг 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 мг до 1 г 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 препарата Ондансетрон 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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ФКП «Армавирская биофабрика»

352212, Краснодарский край, Новокубанский район, п. Прогресс, ул. Мечникова, д. 11

Тел.: (86195) 2-11-15, факс: (86195) 4-10-26.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ФКП «Армавирская биофабрика»

352212, Краснодарский край, Новокубанский район, п. Прогресс, ул. Мечникова, д. 11

Тел.: (86195) 2-11-15, факс: (86195) 4-10-26.

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ондансетрон доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).