

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

Латран, 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: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

pH от 3,0 до 4,0

Бесцветная или почти бесцветная прозрачная жидкость.

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

Латран показан к применению для:

- профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, у взрослых в возрасте от 18 лет;
- профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных цитостатической терапией, у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет;
- профилактики и лечения послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет;
- симптоматического лечения алкогольного абстинентного синдрома (в основном легкой и средней степени тяжести).

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, у взрослых в возрасте от 18 лет:

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 может составлять 16 мг в виде 15-минутной инфузии. Разовая внутривенная доза препарата Латран не должна превышать 16 мг.

Эффективность лекарственного препарата Латран может быть повышена за счет однократного внутривенного введения дексаметазона натрия фосфата в дозе 20 мг до начала химиотерапии.

При внутривенном введении в дозах, превышающих 8 мг, но не более максимальной дозы 16 мг, перед применением препарат Латран 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, разведение не требуется; в таком случае препарат Латран можно вводить медленно внутримышечно или внутривенно в течение не менее 30 секунд.

После введения первой дозы ондансетрона можно вводить 2 дополнительные дозы по 8 мг внутримышечно или внутривенно 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 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 включительно 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 нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушениями функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степеней клиренс

ондансетрона существенно снижен, период полувыведения ($T_{1/2}$) 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 $T_{1/2}$ 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 терапией, у детей в возрасте от 6 месяцев до 18 лет:

Дети от 0 до 6 месяцев

Безопасность и эффективность препарата Латран у детей в возрасте от 0 до 6 месяцев при показании «профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической терапией, у детей» не установлены. Данные отсутствуют.

Дети от 6 месяцев до 18 лет

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

В педиатрических клинических исследованиях ондансетрон 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

Ондансетрон следует вводить однократно внутривенно в дозе 5 мг/м² (не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим пероральным приемом через 12 часов после сеанса химиотерапии. Прием препарата Латран 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

Площадь поверхности тела	День 1	День 2
< 0,6 м ²	5 мг/м ² внутривенно, затем 2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) через 12 часов после сеанса химиотерапии	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 часов
≥ 0,6 м ² и ≤ 1,2 м ²	5 мг/м ² внутривенно, затем 5 мл сиропа или таблетки (4 мг	5 мл сиропа или таблетки (4 мг ондансетрона) каждые

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

Расчет дозы на основании массы тела

Препарат Латран 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 Латран перорально через 12 часов. Пероральный прием препарата Латран может продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии. При применении препарата у пациентов в 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

Масса тела	День 1	День 2
≤ 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно, каждые 4 часа	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 часов
>10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно, каждые 4 часа	5 мл сиропа или таблетки (4 мг ондансетрона) каждые 12 часов

Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет:

Взрослые

Для профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется однократная внутримышечная или медленная внутривенная инъекция препарата Латран в дозе 4 мг во время вводного наркоза.

Для лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде препарат Латран вводится однократно в дозе 4 мг внутримышечно или медленно внутривенно.

Дети и подростки

Дети от 0 до 1 месяца

Безопасность и эффективность препарата Латран у детей в возрасте от 0 до 1 месяца при показании «профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты» не установлены. Данные отсутствуют.

Дети и подростки 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 Латран 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

Пациенты пожилого возраста

Имеется ограниченный опыт применения ондансетрона для профилактики и лечения послеоперационных 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 с нарушением функции печени средней и тяжелой степени клиренс ондансетрона существенно снижен, а $T_{1/2}$ значительно увеличен. Суточная доза ондансетрона у таких пациентов не должна превышать 8 мг.

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина

У пациентов с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина $T_{1/2}$ 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.

Симптоматическое лечение алкогольного абстинентного синдрома (в основном легкой и средней степени тяжести):

Для симптоматического лечения алкогольного абстинентного синдрома препарат Латран вводится внутривенно капельно в дозе 8 мг в 400 мл раствора калия хлорида + натрия ацетата + натрия хлорида (Хлосоля) или 0,9% раствора натрия хлорида. В случае необходимости возможно повторное введение препарата Латран.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Изменения дозировки не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

При патологии почек изменять обычную суточную дозу и частоту введения препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

При патологии печени суточную дозу снижают до 8 мг.

Дети и подростки

По показанию «Симптоматическое лечение алкогольного абстинентного синдрома» Латран у детей в возрасте от 0 до 18 лет не применяется.

Способ применения

Внутривенно, внутримышечно.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к ондансетрону или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- одновременное применение ондансетрона с апоморфином (см. раздел 4.5.);
- врожденный синдром удлинения интервала QT;
- беременность и период лактации (см. раздел 4.6.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью следует назначать:

- пациентам с гиперчувствительностью к другим антагонистам 5HT₃-рецепторов;
- пациентам с нарушениями сердечного ритма и проводимости;
- пациентам с ишемией миокарда;
- пациентам, получающих антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы;
- при одновременном применении с другими серотонинергическими лекарственными препаратами (см. раздел 4.5.);
- пациентам со значительными нарушениями водно-электролитного баланса;
- пациентам 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 вызвать удлинение интервала QT, или нарушения водно-электролитного баланса, или уменьшения частоты сердечных сокращений;
- пациентам с подострой кишечной непроходимостью.

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

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 гипомagneмию.

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.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит 36 мг натрия в 4 мл. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления 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 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 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 (см. раздел 4.3.).

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин

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

Трамадол

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

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

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

Тест на беременность

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом перед применением препарата Латран следует проводить тест на беременность.

Контрацепция

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

Беременность

Краткая характеристика риска

В эпидемиологических исследованиях с участием людей было продемонстрировано увеличение частоты появления расщелин губы и нёба 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 у крыс и кроликов не показали признаков негативного воздействия на плод.

Однако противопоказано применять ондансетрон во время беременности (см. раздел 4.3.).

Клинические данные

В ходе одного когортного исследования, включавшего 88467 случаев применения ондансетрона во время беременности, было показано повышение риска развития расщелин губы и нёба (3 дополнительных случая на 10000 женщин, получавших ондансетрон,

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 нёба 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 нёба, 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 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 (см. раздел 4.3.).

Фертильность

Препарат Латран не оказывает влияния на фертильность.

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

Препарат Латран 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

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости.

Внутри каждого системно-органный класс нежелательные реакции классифицированы в соответствии с частотой их возникновения: 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 ($\leq 1/10\,000$), 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.

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 экстрапирамидальные 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, главным образом, 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 токсический 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 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

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»:
<http://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетроном. В большинстве случаев симптомы передозировки были схожи с нежелательными явлениями, о которых сообщалось в отношении пациентов, получающих рекомендованные дозы. Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ в случае передозировки препаратом. 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 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-HT₃-рецепторов.

Код АТХ: A04AA01

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

Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызвать выброс 5HT 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 5HT₃-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 терапии.

Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном введении.

Абсорбция

Ондансетрон обладает одинаковым системным воздействием при внутримышечном и внутривенном введении.

Распределение

Ондансетрон обладает умеренной степенью связывания с белками плазмы крови (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 метаболизируется главным образом 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 ($T_{1/2}$) и составляет около 3 часов.

Почечная недостаточность

У пациентов со средней степенью нарушения почек (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) системный клиренс и объем распределения снижаются после внутривенного введения ондансетрона, что приводит к небольшому клинически незначительному увеличению $T_{1/2}$ (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.

Печеночная недостаточность

У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени резко снижается системный клиренс ондансетрона с увеличением $T_{1/2}$ до 15-32 часов и биодоступность при приеме внутрь достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма.

Лица 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 коррективкой 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 (см. раздел 4.2.).

Пол

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

Дети (в возрасте от 1 месяца до 18 лет)

У детей в возрасте от 1 до 4 месяцев, перенесших хирургическое вмешательство, скорректированный по весу клиренс 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. $T_{1/2}$ в группе детей в возрасте от 1 до 4 месяцев в среднем составлял 6,7 часа по сравнению с 2,9 часа в возрастных группах от 5 до 24 месяцев и от 3 до 12 лет.

Различия фармакокинетических параметров частично объясняют более высоким процентным содержанием жидкости в организме у новорожденных и грудных детей и более высоким объемом распределения таких водорастворимых 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 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 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 послеоперационных тошноты и рвоты, скорее всего, снижение клиренса не будет иметь клинического значения.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Хлористоводородная кислота раствор 0,1 М (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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 2 мл или по 4 мл в ампулы нейтрального стекла.

По 1, 2 или 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

Препарат Латран не следует вводить в одном шприце или в одном инфузионном растворе с другими лекарственными средствами, за исключением лекарственных средств, перечисленных в данном разделе.

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

Препарат Латран раствор для внутривенного и внутримышечного введения не следует обрабатывать в автоклаве.

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 I.

Подтверждена стабильность разведенного ондансетрона, 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 ондансетрона, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, разбавленного совместимыми инфузионными растворами.

Сведения о совместимости с инфузионными растворами

Инфузионные растворы должны быть приготовлены непосредственно перед введением в соответствующих асептических условиях.

Для разведения ондансетрона могут применяться следующие инфузионные растворы:

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

Сведения о фармацевтической совместимости с другими лекарственными средствами

Препарат Латран может быть введен в виде инфузии со скоростью 1 мг/ч из инфузионного пакета или шприцевого насоса. Препарат Латран фармацевтически совместим и может вводиться внутривенно капельно через Y-образный инжектор в концентрации ондансетрона от 16 мкг/мл до 160 мкг/мл (8 мг/500 мл и 8 мг/50 мл соответственно) одновременно со следующими лекарственными средствами:

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 60 минут.

Этопозид

Концентрация 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 минут до 60 минут.

Цефтазидим

Дозы в диапазоне от 250 мг до 2000 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкцией 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 минут.

Циклофосфамид

Дозы в диапазоне от 100 мг до 1000 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкцией по применению производителя (5 мл на 100 мг циклофосфамида) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 минут.

Доксорубицин

Дозы в диапазоне от 10 мг до 100 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкцией по применению производителя (5 мл на 100 мг доксорубицина) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 минут.

Дексаметазон

Возможно введение дексаметазона 20 мг в форме медленной внутривенной инъекции в течение от 2 до 5 минут через Y-порт, с введением от 8 до 16 мг ондансетрона, разведенного в 50-100 мл в совместимом растворе для инфузий в течение приблизительно 15 минут; совместимость дексаметазона и ондансетрона была подтверждена при введении этих препаратов через одну и ту же систему введения, что позволило получить ожидаемые концентрации от 32 мкг/мл до 2,5 мг/мл для дексаметазона и от 8 мкг/мл до 1 мг/мл для ондансетрона.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России)

141590, Россия, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, ш. Вашутинское, д.11

Тел.: 8 (495) 789-65-55

Факс: 8 (495) 789-65-55 (доб. 100)

Адрес электронной почты: info@atompharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация.

Федеральное государственное унитарное предприятие Научно-производственный центр «Фармзащита» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП НПЦ «Фармзащита» ФМБА России).

141590, Россия, Московская область, г.о. Химки, г. Химки, ш. Вашутинское, д.11.

Тел.: 8 (495) 789-65-55

Факс: 8 (495) 789-65-55 (доб. 100)

Адрес электронной почты: info@atompharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(007917)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02 декабря 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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