

## ИНСТРУКЦИЯ

## ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Ондансетрон**

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Ондансетрон

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** ондансетрон

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного и внутримышечного введения

**Состав****Состав на 1 мл**

*Действующее вещество:* ондансетрон (в виде гидрохлорида дигидрата) – 2 мг

<b>Состав на одну ампулу</b>	<b>2 мл</b>	<b>4 мл</b>
------------------------------	-------------	-------------

*Действующее вещество:*

Ондансетрон (в виде гидрохлорида дигидрата)	4 мг	8 мг
---	------	------

*Вспомогательные вещества:* сорбитол, лимонной кислоты моногидрат, натрия цитрата дигидрат, вода для инъекций.

**Описание:** бесцветная или почти бесцветная прозрачная или с легкой опалесценцией жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** противорвотные средства; антагонисты серотониновых 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов.

**Код АТХ:** А04АА01

**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**

*Механизм действия и фармакодинамические эффекты*

Ондансетрон является мощным высокоселективным антагонистом 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов. Механизм подавления тошноты и рвоты точно не известен. При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов возможно высвобождение

серотонина (5-НТ) в тонкой кишке, вызывающего рвотный рефлекс через активацию 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов и возбуждение окончаний афферентных волокон блуждающего нерва. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекса.

Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызвать выброс 5НТ 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-НТ<sub>3</sub>-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.

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

#### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном применении.

#### ***Всасывание***

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.

#### ***Метаболизм***

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

#### ***Выведение***

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.

#### **Особые группы пациентов**

### *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  $\geq 75$  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 «Способ применения и дозы»).

### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

### *Пациенты с нарушением функции печени*

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

### *Дети в возрасте от 1 месяца до 18 лет*

У детей в возрасте от 1 до 4 месяцев ( $n = 19$ ), перенесших хирургическое вмешательство, скорректированный по весу 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. 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 AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») после перорального приема и внутривенного введения ондансетрона детям и подросткам была сравнима с таковой у взрослых, за исключением грудных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев.

Объем распределения зависел от возраста и был ниже у взрослых по сравнению со значениями у детей.

Клиренс ондансетрона зависел от массы тела пациента, но не зависел от возраста, за исключением грудных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев. Сложно сделать окончательный вывод 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 получают только одну дозу ондансетрона при возникновении послеоперационных тошноты и рвоты, скорее всего, снижение клиренса не будет иметь клинического значения.

### **Показания к применению**

Препарат Ондансетрон показан к применению:

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

### **Противопоказания**

- Гиперчувствительность к ондансетрону или любому из вспомогательных веществ, входящему в состав препарата;

- Одновременное применение с апоморфином;
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
- 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).

### **С осторожностью**

Следует соблюдать осторожность при применении:

- у пациентов с гиперчувствительностью к другим антагонистам 5-HT<sub>3</sub>-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 риска удлинения интервала QTc, включая пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмией или у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут вызывать удлинение интервала QT, или нарушения водно-электролитного баланса, или уменьшение частоты сердечных сокращений;
- у пациентов с подострой кишечной непроходимостью;
- у пациентов с ишемией миокарда.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### 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 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 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 повышения 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.

Применение ондансетрона во время беременности противопоказано.

#### ***Грудное вскармливание***

##### *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.

#### ***Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом***

##### *Тест на беременность*

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом перед применением препарата Ондансетрон 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.

### ***Фертильность***

Ондансетрон не оказывает влияния на фертильность.

### **Способ применения и дозы**

#### ***Режим дозирования***

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

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

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

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

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

При в/в введении в дозах, превышающих 8 мг, но не более максимальной 16 мг, перед лечением препарат следует разводить в 50-100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида 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 в/м или в/в в течение не менее 30 секунд.

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

Для лечения отсроченной или затяжной рвоты спустя первые 24 часа рекомендован прием

ондансетрона в лекарственных формах для ректального или перорального применения.

### ***Особые группы пациентов***

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

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

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

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой 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 тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией детей от 6 месяцев до 18 лет*

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

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

#### *Расчет дозы в зависимости от площади поверхности тела*

Ондансетрон следует назначать в виде однократной в/в инъекции в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> (не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим пероральным



приемом через 12 ч после сеанса химиотерапии. Прием ондансетрона перорально может быть продолжен еще в течение 5 дней после проведения курса химиотерапии. При применении препарата в данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

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

Площадь поверхности тела	День 1	День 2-6
< 0,6 м <sup>2</sup>	5 мг/м <sup>2</sup> в/в, с последующим переходом на прием ондансетрона внутрь (2 мг) через 12 ч после сеанса химиотерапии	прием ондансетрона внутрь 2 мг каждые 12 ч
≥ 0,6 м <sup>2</sup> и ≤ 1,2 м <sup>2</sup>	5 мг/м <sup>2</sup> в/в, с последующим переходом на прием ондансетрона внутрь (4 мг) через 12 ч после сеанса химиотерапии	прием ондансетрона внутрь 4 мг каждые 12 ч
> 1,2 м <sup>2</sup>	5 мг/м <sup>2</sup> в/в или 8 мг в/в, с последующим переходом на прием ондансетрона внутрь (8 мг) через 12 ч после сеанса химиотерапии	прием ондансетрона внутрь 8 мг каждые 12 ч

*Расчет дозы на основании массы тела*

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

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

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

*Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей в возрасте от 1 месяца*

#### Взрослые

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

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

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

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

### ***Особые группы пациентов***

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

#### *Пациенты с нарушением функции 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.

### ***Способ применения***

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

Для разведения инъекционного раствора могут применяться следующие растворы:

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

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

Ондансетрон в концентрации 16-160 мкг/мл (8 мг/500 мл и 8 мг/50 мл, соответственно)

фармацевтически совместим и может вводиться через Y-образный инжектор в/в капельно совместно со следующими лекарственными препаратами:

- цисплатин в концентрации до 0,48 мг/мл (240 мг в 500 мл) при введении в течение от 1 до 8 ч;
- фторурацил в концентрации до 0,8 мг/мл (2,4 г в 3 л или 400 мг в 500 мл) при введении со скоростью 20 мл/ч (500 мл/24 часа). Более высокие концентрации фторурацила могут вызвать выпадение ондансетрона в осадок. Фторурацил для инфузий может содержать до 0,045 % магния хлорида дополнительно к другим вспомогательным веществам, по которым установлена совместимость;
- карбоплатин в концентрации от 0,18 мг/мл до 9,9 мг/мл (от 90 мг в 500 мл до 990 мг в 100 мл) при введении в течение от 10 мин до 1 часа;
- этопозид в концентрации от 0,144 мг/мл до 0,25 мг/мл (от 72 мг в 500 мл до 250 мг в 1 л) при введении в течение от 30 мин до 1 часа;
- цефтазидим дозы в диапазоне от 250 мг до 2000 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (2,5 мл на 250 мг и 10 мл на 2000 мг цефтазидима) и вводимые в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин;
- циклофосфамид дозы в диапазоне от 100 мг до 1000 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (5 мл на 100 мг циклофосфамида) и вводимые в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин;
- доксорубин дозы от 10 мг до 100 мг восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (5 мл на 10 мг доксорубина) и вводимые в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин;
- дексаметазон: возможно в/в введение 20 мг дексаметазона натрия фосфата медленно, в течение от 2 до 5 мин через Y-порт, с введением от 8 мг до 16 мг ондансетрона, разведенного в 50-100 мл в совместимом растворе для инфузий, в течение, приблизительно, 15 мин.

### Побочное действие

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.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редко — реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек), в ряде случаев тяжелой степени, включая анафилаксию.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто — головная боль; нечасто — судороги, двигательные расстройства (включая экстрапирамидные симптомы, такие как дистония, окулогирный криз (судорога взора) и дискинезия) при отсутствии стойких клинических последствий; редко — головокружение, преимущественно во время быстрого внутривенного введения.

*Нарушения со стороны органа зрения:* редко — преходящие расстройства зрения (например, затуманенное зрение), главным образом, во время внутривенного введения; очень редко — транзиторная слепота, преимущественно во время внутривенного введения. Большинство случаев слепоты благополучно разрешились в течение 20 минут. Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза.

*Нарушения со стороны сердца:* нечасто — аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия; редко — удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»); частота неизвестна — ишемия миокарда.

*Нарушения со стороны сосудов:* часто — чувство жара или «приливы»; нечасто — снижение артериального давления.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто — икота.

*Желудочно-кишечные нарушения:* часто — запор.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто — бессимптомное повышение активности «печеночных» ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (в основном, наблюдалось у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень редко — токсическая кожная сыпь, включая эпидермальный некролиз.

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

## **Передозировка**

### *Симптомы*

В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетроном. В большинстве случаев симптомы похожи на побочные реакции при применении препарата в рекомендованных дозах. Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ в случае передозировки препаратом.

При передозировке ондансетроном при приеме внутрь у детей сообщалось о симптомах, указывающих на серотониновый синдром.

### *Лечение*

Специфического антидота нет. В случаях предполагаемой передозировки показана симптоматическая и поддерживающая терапия. Дальнейшее лечение следует проводить исходя из клинической ситуации. Не рекомендуется применение ипекакуаны для лечения передозировки препаратом, так как маловероятно, что пациенты ответят на лечение препаратами ипекакуаны в связи с противорвотным действием ондансетрона.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, часто назначаемых в комбинации с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепапамом, 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 апоморфина гидрохлоридом одновременное применение ондансетрона с апоморфином противопоказано.

### ***Фенитоин, карбамазепин и рифампицин***

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

### ***Трамадол***

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

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

При совместном применении ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов, включая СИОЗС и СИОЗСН, возрастает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения) (см. раздел «Особые указания»).

### **Особые указания**

Есть сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к другим селективным антагонистам 5-HT<sub>3</sub>-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 гипомагниемию.

Установлено, что при одновременном применении ондансетрона и других серотонинергических препаратов возрастает риск развития серотонинового синдрома (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если одновременное применение ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов клинически обосновано, необходимо обеспечить регулярное наблюдение состояния

пациента.

### ***Натрий***

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

### ***Сорбитол***

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

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Ондансетрон не обладает седативным эффектом и не влияет на способность пациентов управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 2 мг/мл.

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

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

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

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

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

5 лет. Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Российская Федерация  
Московская обл., г. о. Сергиево-Посадский, п. Беликово, д. 11

**Владелец регистрационного удостоверения/ Организация, принимающая претензии потребителей**

ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Российская Федерация  
141345, Московская обл., г. Сергиев Посад, п. Беликово, д. 11  
Тел.: +7 (495) 956-29-30