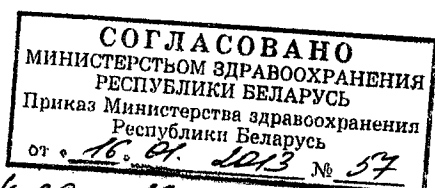


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



кв. № 13 от д. 12. 2012

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства
ОНДАНСЕТРОН

Торговое название: Ондансетрон.

Международное непатентованное название: Ondansetron/Ондансетрон.

Лекарственная форма: раствор для инъекций 2 мг/мл.

Описание: прозрачная бесцветная жидкость.

Состав: *действующее вещество:* ондансетрон (в виде ондансетрона гидрохлорида) – 4 мг в 2 мл или 8 мг в 4 мл; *вспомогательные вещества:* натрия цитрат, натрия хлорид, кислота лимонная моногидрат, вода для инъекций.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотный препарат центрального действия, блокирующий серотониновые рецепторы.

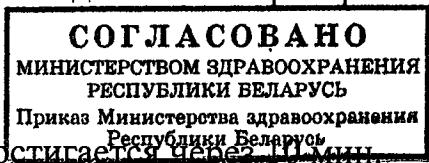
Код АТХ: А04АА01.

Фармакологические свойства

Противорвотный препарат. Селективный антагонист серотониновых 5НТ₃-рецепторов. Оказывает сильное противорвотное действие, механизм которого окончательно не установлен. Препараты, применяемые для химиотерапии, и, оказывающие радиологическое воздействие, могут вызывать высвобождение серотонина в тонкой кишке, запуская тем самым рвотный рефлекс через активацию серотониновых 5НТ₃-рецепторов, и возбуждение афферентных окончаний блуждающего нерва. Ондансетрон блокирует пусковые механизмы этого рефлекса. Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызвать выброс серотонина в зоне пострема, находящейся на дне IV желудочка, и, следовательно, запустить рвотный рефлекс через центральный механизм. Подавление тошноты и рвоты,

спровоцированные цитотоксической химиотерапией и радиотерапией, по-видимому, осуществляется благодаря антагонистическому действию Ондансетрона на серотониновые 5HT₃-рецепторы нейронов центральной и периферической нервной системы.

При психомоторном тестировании показано, что Ондансетрон не ухудшает работоспособность и не оказывает седативного действия. Препарат не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.



Фармакокинетика

Всасывание. После в/м введения C_{max} достигается через 10 мин.

Распределение. Объем распределения (V_d) после парентерального введения составляет 140 л. Связывание с белками плазмы – 70-76 %.

Метаболизм. Биотрансформируется в печени.

Выведение. Период полувыведения препарата после парентерального введения ($T_{1/2}$) составляет 3 ч.

В неизменном виде с мочой выводится менее 5 % от введенной дозы.

Фармакокинетические параметры Ондансетрона не изменяются при его многократном введении.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 15-60 мл/мин) снижены как системный клиренс, так и V_d Ондансетрона, результатом этого является небольшое и клинически незначимое увеличение его $T_{1/2}$. Фармакокинетика Ондансетрона практически не меняется у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, находящихся на хроническом гемодиализе (исследования проводились в перерывах между сеансами гемодиализа).

Отсутствие фермента CYP2D6 (полиморфизм дебризохина) не влияет на фармакокинетические параметры Ондансетрона.

У пациентов пожилого возраста после парентерального введения препарата $T_{1/2}$ может увеличиваться до 5 ч.

Показания к применению

Взрослые.

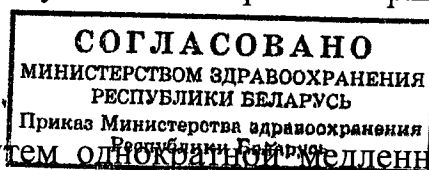
Ондансетрон предназначен для предупреждения и устранения тошноты и рвоты, вызванных цитотоксической химио- или радиотерапией, а также в послеоперационном периоде.

Дети.

Ондансетрон предназначен для управления тошнотой и рвотой, вызванной химиотерапией, у детей в возрасте старше 6 мес, а также для предупреждения и устранения послеоперационной тошноты и рвоты у детей в возрасте старше 1 мес.

Способ применения и дозы

Химиотерапия и лучевая терапия.



Внутримышечно или внутривенно ~~путем однократной медленной~~ инъекции или путем инфузии. Для приготовления раствора лекарственного средства для инфузии можно применять 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор глюкозы, раствор Рингера. Раствор Ондансетрона для инфузии готовят непосредственно перед введением, однако при необходимости его можно хранить до полного использования не более 24 ч при температуре 2-8° С. Во время проведения инфузии не требуется защиты от света при естественном освещении.

Взрослые. Стандартная доза составляет от 8 мг до 32 мг в день.

Эметогенная химиотерапия и лучевая терапия. 8 мг Ондансетрона следует вводить в виде медленной внутривенной или внутримышечной инъекции непосредственно перед началом лечения, а затем 8 мг перорально через 12 ч.

Высокоэметогенная химиотерапия. Выбор дозы должен определяться тяжестью эметогенной проблемы. Для пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию, например, высокие дозы цисплатина, Ондансетрон эффективен при следующих режимах введения в течение первых 24 ч после химиотерапии:

- 8 мг внутривенно медленно или внутримышечно непосредственно перед химиотерапией;

- 8 мг внутривенно медленно или внутримышечно непосредственно перед химиотерапией с последующими дополнительными двумя внутривенными или внутримышечными дозами 8 мг с интервалом 2-4 ч или постоянное вливание 1мг/ч продолжительностью до 24 ч;

- однократная внутривенная доза 16 мг в 50-100 мл физиологического раствора или другой совместимой жидкости в течение не менее 15 мин непосредственно перед химиотерапией. Разовая доза Ондансетрона более 16 мг не должна вводиться в связи с дозозависимым увеличением интервала QT.

Эффективность Ондансетрона при высокоэметогенной химиотерапии может быть повышена за счет однократного добавления внутривенной дозы дексаметазона фосфата натрия 20 мг вводимой до химиотерапии.

Дети

Вызванная химиотерапией тошнота и рвота у детей в возрасте старше 6 мес и подростков.

Доза должна быть рассчитана на основе площади поверхности тела или веса. Лекарственное средство разводят в 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе натрия хлорида или другой совместимой жидкости и затем вводят внутривенно в течение не менее 15 мин.

Дозирование по площади поверхности тела.

Ондансетрон следует вводить непосредственно перед химиотерапией в качестве однократной внутривенной дозы 5 мг/м². Доза не должна превышать 8 мг. Пероральное применение может начаться через 12 ч. Общая суточная доза не должна превышать рекомендуемую для взрослых дозу 32 мг.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таблица 1. Дозирование на основе поверхности тела при химиотерапии - дети в возрасте старше 6 мес и подростки.

Площадь поверхности тела	День 1 ^(***)
<0,6 м ²	5 мг/м ² внутривенно + 2 мг сиропа Ондансетрона после 12 ч
> 0,6 м ²	5 мг/м ² внутривенно + 4 мг сиропа или таблетки Ондансетрона после 12 ч

* внутривенная доза не должна превышать 8 мг;

** общая суточная доза не должна превышать дозу 32 мг.

Дозирование по весу.

Ондансетрон следует вводить непосредственно перед химиотерапией в качестве однократной внутривенной дозы 0,15 мг/кг. Внутривенная доза не должна превышать 8 мг. Еще две внутривенные дозы могут быть даны с 4-часовыми интервалами. Общая суточная доза не должна превышать 32 мг.

Пероральная терапия может начаться через 12 ч.

Таблица 2. Дозирование на основе массы тела при химиотерапии - дети в возрасте старше 6 мес и подростки.

Масса	День 1 ^(***)
< 10 кг	До 3 доз 0,15 мг/кг каждые 4 ч
> 10 кг	До 3 доз 0,15 мг/кг каждые 4 ч

* внутривенная доза не должна превышать 8 мг;

** общая суточная доза не должна превышать дозу 32 мг.

Пожилые:

не требуется изменения дозы, частоты и пути введения у лиц старше 65 лет.

Пациенты с почечной недостаточностью:

нет необходимости в изменении режима дозирования или пути назначения лекарственного средства.

Пациенты с печеночной недостаточностью:

при умеренных и тяжелых нарушениях функции печени клиренс Ондансетрона значительно снижается, а период полувыведения из сыворотки крови увеличивается. Для таких больных максимальная суточная доза не должна превышать 8 мг.

Послеоперационная тошнота и рвота:

Взрослые:

для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты возможно назначение 4 мг в виде медленного введения или инъекции во время индукции анестезии. Для лечения послеоперационной тошноты и рвоты рекомендуется однократное введение 4 мг внутримышечно или внутривенно медленно.

Дети в возрасте старше 1 мес и подростки:

для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты Ондансетрон назначают в дозе 0,1 мг/кг (максимально 4 мг) в виде медленной (не менее 30 сек) инъекции до, во время или после введения в наркоз или после операции.

Пожилые:

не требует изменения дозы, частоты и пути введения у лиц старше 65 лет.

Пациенты с почечной недостаточностью:

нет необходимости в изменении режима дозирования или пути назначения.

Пациенты с печеночной недостаточностью:

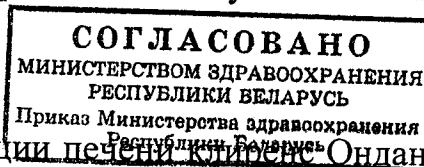
при умеренных и тяжелых нарушениях функции печени клиренс Ондансетрона значительно снижается, а период полувыведения из сыворотки крови увеличивается. Для таких больных максимальная суточная доза не должна превышать 8 мг.

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина/дебризохина:

у пациентов с медленным метаболизмом спартеина и дебризохина период полувыведения Ондансетрона не изменен. Поэтому таким пациентам коррекции суточной дозы или частоты приема Ондансетрона не требуется.

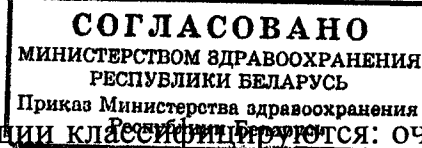
Противопоказания

- повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства и к другим антагонистам 5HT₃-рецепторов серотонина;
- выраженная недостаточность функции печени;
- хирургические операции на брюшной полости;
- беременность или кормление грудью;



- детский возраст: при химио- и лучевой терапии - до 6 мес, при анестезии - до 1 мес.

Побочное действие



По частоте возникновения побочные реакции классифицируются: очень часто (> 1/10), часто (> 1/100, <1/10), нечасто (> 1/1000, <1/100), редко (> 1/10 000, <1/1000), единичные случаи (<1/10 000).

Со стороны иммунной системы: редко – реакции гиперчувствительности немедленного типа, реакции анафилаксии, крапивница, бронхоспазм.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто: судороги, двигательные нарушения (включая экстрапирамидные реакции, дистонические реакции и дискинезия без стойких клинических последствий), редко – головокружение, во время быстрого введения препарата, угнетение центральной нервной системы, парестезии.

Со стороны органа зрения: редко – преходящие зрительные расстройства (помутнение в глазах), главным образом при внутривенном введении, очень редко – преходящая слепота, главным образом во время внутривенного применения. В большинстве случаев слепота проходит в течение 20 мин.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение тепла или притока крови; редко – аритмии, боли в области сердца (с депрессией сегмента ST или без нее), брадикардия, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, тахикардия.

Со стороны дыхательной системы: нечасто – икота, кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – запор, диарея, сухость во рту.

Гепатобилиарная система: нечасто – бессимптомное повышение показателей функции печени, недостаточность функции печени.

Общие нарушения: слабость, обморок.

Реакции наблюдаются главным образом у пациентов, которые получают цисплатин.

Особенности применения

При назначении препарата пациентам с умеренновыраженными нарушениями функции печени не рекомендуется превышать дозу лекарственного средства 8 мг в сут. При очень выраженной рвотной реакции в результате химиотерапии эффективность лекарственного средства можно повысить путем разового внутривенного введения глюкокортикоидов (например, 20 мг дексаметазона) до начала химиотерапии.

Очень редко встречаются временные изменения электрокардиограммы (ЭКГ), включая удлинение интервала QT. Следует проявлять осторожность при применении препарата пациентам с нарушениями сердечного ритма или проводимости, которые получают антиаритмические средства или β -адреноблокаторы и пациентам со значительными электролитными нарушениями.

Поскольку Ондансетрон ослабляет перистальтику кишечника, во время применения препарата необходимо тщательное наблюдение за пациентами с признаками подострой непроходимости кишечника.

У детей, получающих Ондансетрон вместе с гепатотоксическими химиотерапевтическими препаратами, следует тщательно контролировать функцию печени.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

До выяснения индивидуальной реакции на Ондансетрон необходимо соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Беременность и лактация.

Безопасность применения Ондансетрона при беременности не установлена.

В экспериментальных исследованиях установлено, что Ондансетрон не оказывает прямого или косвенного неблагоприятного действия на развитие эмбриона и плода, течение беременности, а также на перинатальное и постнатальное развитие. Однако, поскольку по результатам исследований у животных не всегда можно точно предсказать характер действия лекарственного средства у человека, препарат не рекомендуется применять при беременности.

При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными веществами.

В виде инфузионного раствора при концентрации Ондансетрона 16-160 мкг/мл (например, 8 мг/500 мл или 8 мг/50 мл соответственно) можно вводить через Y-образный катетер совместно с:

- цисплатином в концентрации до 0,48 мг/мл (например, 240 мг/500 мл) в течение 1-8 ч;

- 5-фторурацилом в концентрации до 0,8 мг/мл (например, 2,4 г/3 л или 400 мг/500 мл) со скоростью не менее 20 мл/ч (500 мл/24 ч). При концентрации 5-фторурацила более 0,8 мг/мл может происходить осаждение Ондансетрона. Раствор 5-фторурацила для инфузии может содержать не более 0,045 % магния хлорида наряду с другими совместимыми компонентами;

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Триколл Министерство здравоохранения
Республики Беларусь

- карбоплатином в концентрации до 0,18-9,9 мг/мл (например 90 мг/500 мл или 990 мг/100 мл) вводят в течение 10-60 мин;

- этопозидом в концентрации до 0,14-0,25 мг/мл (например, 70 мг/ 500 мл или 250 мг/1000 мл) вводят в течение 30-60 мин;

- цефтазидимом в дозе 250 мг-2 г с добавлением воды для инъекций в виде внутривенной болюсной инъекции (например, 250 мг/2,5 мл или 2 г/10 мл) в течение 5 мин;

- циклофосфамидом в дозе 100 мг-1 г с добавлением воды для инъекций в виде внутривенной болюсной инъекции (100 мг/5 мл) в течение 5 мин;

- доксорубицином в дозе 10-100 мг с добавлением воды для инъекций в виде болюсной инъекции (10 мг/5 мл) вводят в течение 5 мин;

При применении с дексаметазоном возможно введение 20 мг дексаметазона медленно в течение 2-5 мин в виде внутривенной инъекции при помощи Y-образного катетера, через который в течение 15 мин проходит 8-32 мг Ондансетрона, разведенного в 50-100 мл основного инфузионного раствора.

Препарат не следует смешивать в одном шприце или в одной капельнице с другими лекарственными средствами.

Ондансетрон метаболизируется ферментной системой цитохрома P450 печени, поэтому индукторы или ингибиторы этой системы могут изменять его клиренс и период полувыведения препарата.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении:

- с индукторами ферментов CYP2D6 и CYP3A (барбитураты, карбамазепин, каризопродол, глутетимид, гризеофульвин, закись азота, папаверин, фенилбутазон, фенитоин, рифампицин, толбутамид);

- с ингибиторами ферментов CYP2D6 и CYP3A (аллопуринол, макролидные антибиотики, антидепрессанты (ингибиторы MAO), хлорамфеникол, циметидин, эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы, дилтиазем, дисульфирам, флуконазол, фторхинолоны, изониазид, кетоконазол, ловастатин, метронидазол, омепразол, пропранолол, хинидин, хинин, верапамил).

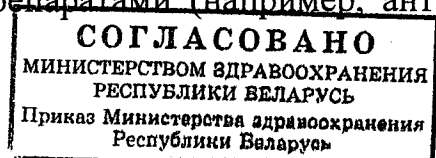
Ондансетрон не взаимодействует с этанолом, темазепамом, фуросемидом и пропифоллом. Кармустин, этопозид, цисплатин не влияют на фармакокинетику Ондансетрона.

Ондансетрон может снижать анальгетический эффект трамадола.

Применение Ондансетрона с препаратами, которые удлиняют интервал QT, может привести к дополнительному удлинению интервала QT. Одновременное

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Григорьевский филиал
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

применение Ondansetrona с кардиотоксическими препаратами (например, антрациклины) может увеличить риск развития аритмий.



Особые указания

У пациентов, получавших предшествующее лечение другими селективными антагонистами 5HT₃-рецепторов, сопровождавшееся реакциями повышенной чувствительности, при применении Ondansetrona также возможны реакции повышенной чувствительности.

Поскольку Ondansetron увеличивает время прохождения содержимого по толстой кишке, то в случае его применения у пациентов с симптомами подострой кишечной непроходимости необходимо регулярное наблюдение.

У пациентов пожилого возраста опыт применения Ondansetrona для профилактики и лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде ограничен. Пациенты старше 65 лет, получающие химиотерапию, хорошо переносят Ondansetron; специальных изменений дозы, частоты приема или способа введения препарата не требуется.

У людей с медленным метаболизмом спартеина и дебризохина (отсутствием фермента CYP2D6) период полувыведения Ondansetrona не изменен. Следовательно, при повторном введении препарата таким пациентам его концентрации в плазме не будут отличаться от таковых в общей популяции. Поэтому таким пациентам коррекции суточной дозы или частоты приема Ondansetrona не требуется.

Пациентам с нарушением функции почек не требуется коррекции суточной дозы, частоты или способа введения Ondansetrona.

Передозировка

Симптомы: нарушение зрения, запор, артериальная гипотензия, вазовагальные нарушения с транзиторной атриовентрикулярной (AV)-блокадой.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая и поддерживающая терапия. Индукция рвоты не рекомендуется из-за противорвотного действия самого препарата. Специфического антидота нет.

Упаковка

По 2 мл в ампуле, в упаковке №10; №10x1.

По 4 мл в ампуле, в упаковке №10; №5x2.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Лекарственное средство не применять после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препара-
тов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64/27, тел/факс
+375(177)735612.