



ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
ОНДАНСЕТРОН

Торговое название: Ондансетрон.

Международное непатентованное наименование: Ondansetron.

Форма выпуска: таблетки покрытые оболочкой 8 мг.

Описание: таблетки покрытые оболочкой, с двояковыпуклой поверхностью, светлого коричневатого-желтого цвета, с риской. Риски не предназначена для деления таблетки на две равные части.

Состав: одна таблетка содержит: действующего вещества – ондансетрона – 8 мг; вспомогательные вещества – натрия крахмалгликолят, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, лактозы моногидрат, Аквариус Префед (гипромеллоза, кополивидон, полиэтиленгликоль, каприловый каприновый триглицерид, полидекстроза Е 1200, титана диоксид Е 171, железа оксид желтый Е 172).

Фармакотерапевтическая группа: противорвотные средства и средства для устранения тошноты. Антагонисты серотониновых (5HT₃)-рецепторов.

Код АТХ: А04АА01.

Фармакологические свойства

Противорвотный препарат. Селективный антагонист серотониновых 5HT₃-рецепторов. Оказывает сильное противорвотное действие, механизм которого окончательно не установлен. Препараты, применяемые для химиотерапии и лучевой терапии, могут вызывать высвобождение серотонина в тонком кишечнике, запуская тем самым рвотный рефлекс через активацию серотониновых 5HT₃-рецепторов и возбуждение афферентных окончаний

блуждающего нерва, что в свою очередь, может вызвать выброс серотонина в зоне, находящейся на дне IV желудочка, и запустить рвотный механизм. Эффективность противорвотной терапии ондансетроном обусловлена его способностью селективно блокировать центральные и периферические серотониновые 5HT₃-рецепторы, подавляя тем самым рвотный рефлекс.

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 приема внутрь хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность составляет около 60 %, что обусловлено метаболизмом при первом прохождении через печень. Максимальная концентрация определяется через 1,5–2 ч и составляет 0,02–0,03 мкг/мл после приема 8 мг лекарственного средства.

Распределение: хорошо распределяется в тканях и жидкостях организма, объем распределения ондансетрона после приема внутрь составляет 140 л, степень связывания с белками плазмы – 70–75 %.

Метаболизм: метаболизируется в печени путем гидроксилирования с участием нескольких микросомальных ферментов системы цитохрома P₄₅₀. Благодаря тому, что метаболизм ондансетрона может осуществляться несколькими ферментами, подавление активности одного из них (например, генетически обусловленный дефицит CYP2D6) компенсируется другими, что ведет к незначительному изменению клиренса ондансетрона и не требует изменения его дозы.

Выведение: менее 5 % от принятой дозы выводится мочой. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 3 ч. Клиренс креатинина – 6 мл/мин. При нарушении функции печени отмечается увеличение $T_{1/2}$.

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном применении.

Фармакокинетика в особых клинических случаях: у пациентов пожилого возраста абсолютная биодоступность составляет 65 %, период полувыведения увеличивается до 5 ч, клиренс креатинина уменьшается до 4–5 мл/мин, однако, в этом случае не требуется изменение режима дозирования. Лишь у пациентов с выраженными нарушениями функции печени, когда период полувыведения составляет 15–32 ч, требуется коррекция доз.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15–60 мл/мин) период полувыведения может увеличиться до 5,4 ч.

Фармакокинетика ондансетрона практически не меняется у пациентов с тяжелым нарушением функции почек, находящихся на хроническом гемодиализе (исследования проводились в перерывах между сеансами гемодиализа).

Показания к применению

- профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией у взрослых;
- профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей с 12 лет;
- профилактика тошноты и рвоты в послеоперационном периоде у взрослых.

Способ применения и дозы

При профилактике и лечении тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химио- или радиотерапией у взрослых. Выбор режима дозирования определяется выраженностью эметогенного действия проводимой противоопухолевой терапии, зависит от дозы и комбинации используемых средств.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Республики Беларусь

Приказ Министерства здравоохранения

Республики Беларусь

Рекомендуемая доза составляет 8 мг ондансетрона в сутки в начале проведения цитостатической химиотерапии или лучевой терапии с последующим пероральным приемом 8 мг каждые 12 ч в течение не более 5 дней. При высокоэметогенной химиотерапии разовая доза перорального ондансетрона составляет 24 мг одновременно с дексаметазоном в дозе 12 мг внутрь за 1–2 ч до начала проведения химиотерапии.

Спустя 24 ч после проведения химио- и лучевой терапии, можно продолжить прием ондансетрона в течение не более 5 дней в дозе 8 мг 2 раза в сутки.

Применение у особых групп пациентов. Пациенты пожилого возраста. Коррекция дозы для пероральной формы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек. Коррекция дозы для пероральной формы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени. У пациентов с нарушением 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 крови не будет отличаться от таковой у пациентов в общей популяции. Поэтому коррекция суточной дозы или частоты дозирования ондансетрона в данном случае не требуется.

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей с 12 лет. У детей в возрасте 12–18 лет расчет дозы проводят на основании площади поверхности тела. В первые сутки рекомендуется **внутривенное** введение препарата в дозе 5 мг/м² (но не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим **пероральным** приемом препарата через 12 ч. Прием ондансетрона внутрь

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

может быть продолжен еще в течение 5 дней после проведения курса химиотерапии. Не должны превышать дозы, применяемые для взрослых.

Таблица расчета дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 12 до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.

Площадь поверхности тела	День 1	День 2-6
>0,6 м ² и <1, м ²	5 мг/м ² внутривенно, затем 4 мг внутрь через 12 ч	4 мг внутрь каждые 12 ч
>1,2 м ²	5 мг/м ² внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 8 мг внутрь каждые 12 ч	8 мг внутрь каждые 12 ч

Примечание: внутривенная доза не должна превышать 8 мг. Суммарная суточная доза (вводимая внутривенно и перорально) не должна превышать 32 мг.

Допускается проводить расчет дозы ондансетрона для детей в возрасте 12-18 лет на основании массы тела. При этом общая суточная доза, рассчитанная на основании массы тела больше, чем общая суточная доза, рассчитанная на основании площади поверхности тела.

Ондансетрон следует вводить внутривенно непосредственно перед химиотерапией в виде однократной дозы 0,15 мг/кг. Однократно вводимая внутривенно доза не должна превышать 8 мг. Еще две внутривенные инъекции в дозе 0,15 мг/кг могут быть введены с интервалом в 4 ч. Пероральный прием препарата может начаться через 12 ч после окончания курса химиотерапии и может быть продолжен в течение до 5 дней.

Таблица расчета дозы на основании массы тела у детей в возрасте от 12 до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.

Масса тела	День 1	День 2-6
Более 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно каждые 4 ч	4 мг ондансетрона внутрь каждые 12 ч

Примечание: внутривенная доза не должна превышать 8 мг. Суммарная суточная доза (вводимая внутривенно и перорально) не должна превышать 32 мг.

При необходимости перорального приема рекомендуется применять таблетку данной дозировки другого производителя.

Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты у взрослых. Для профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется прием 16 мг ондансетрона перорально за 1 ч до проведения наркоза.

Для лечения послеоперационной тошноты и рвоты следует использовать парентеральное введение ондансетрона.

Особые группы пациентов

Дети в возрасте от 12 до 18 лет.

Исследования эффективности и безопасности таблеток ондансетрона для профилактики и лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде не проводились; для этой цели рекомендовано парентеральное применение ондансетрона.

Пациенты пожилого возраста.

Имеется ограниченный опыт применения ондансетрона с целью профилактики послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов пожилого возраста, хотя ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получавшими химиотерапию.

Пациенты с нарушением функции почек.

Коррекция дозы для пероральной формы препарата не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени.

У пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени тяжести суточная доза ондансетрона не должна превышать 8 мг.

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина.

Коррекция суточной дозы или частоты дозирования ондансетрона не требуется.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к препарату, 1-ый триместр беременности, детский возраст до 12 лет;
- одновременное применение апоморфина.

Побочное действие

Далее перечислены нежелательные реакции на прием ондансетрона в зависимости от класса органов и частоты их возникновения: очень часто (более 1/10 случаев), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$ случаев), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$ случаев), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ случаев) и очень редко (менее $< 1/10000$). Частота развития обозначенная как очень частая – не частая определена в клинических исследованиях с учетом частоты развития таких реакций на плацебо. Частота развития как редкая – очень редкая определена в ходе послерегистрационного применения ондансетрона.

Приведенные ниже реакции наблюдались при применении ондансетрона в рекомендуемых дозах. Профиль безопасности ондансетрона у подростков и взрослых сопоставим.

Иммунные реакции: редко – реакции гиперчувствительности, в том числе тяжелые вплоть до анафилаксии.

Со стороны ЦНС: очень часто – головная боль; нечасто – спонтанные двигательные расстройства (такие как экстрапирамидные реакции, дистонические реакции, окулогирные кризы и дискинезии), судороги (проходящие впоследствии); редко – головокружение (главным образом при внутривенном введении).

Со стороны органа зрения: редко – преходящие нарушения зрения (например, помутнение зрения) преимущественно во время внутривенного введения; очень редко – преходящая слепота¹ преимущественно во время внутривенного введения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – ощущение приливов и жара; нечасто – аритмия, боль в груди с депрессией или без депрессии сегмента ST, брадикардия, гипотония; редко – удлинение интервала QTc (включая аритмию типа пируэт).

Со стороны респираторной системы и средостения: нечасто – икота.

Со стороны пищеварительной системы: часто – запор.

¹ Как правило возникает в первые 20 мин после внутривенного введения, на фоне приема химиотерапевтических средств группы платины, носит корковый характер.

Со стороны гепатобилиарной системы: **СОГЛАСОВАНО** нечасто – асимптоматическое
повышение функциональных проб печени².
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Прочие: ощущение прилива крови к лицу, ощущение жара, временное нарушение остроты зрения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нет доказательств того, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других лекарственных средств. Ондансетрон не вступает во взаимодействие с алкоголем, темазепамом, фуросемидом, альфентанилом, трамадолом, морфином, лидокаином, тиопенталом и пропофолом.

Ондансетрон метаболизируется рядом ферментных систем цитохрома P₄₅₀, (CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2) поэтому, ингибирование одной из систем или генетический дефект одного из ферментов данного семейства (например, генетический дефицит CYP2D6) компенсируется активностью других ферментных систем цитохрома и не приводит к изменению общего клиренса ондансетрона и не требует изменения его дозы.

Требуется осторожность при назначении ондансетрона на фоне применения опиоидных анальгетиков, которые способны вызвать удлинение интервала QT и/или электролитные аномалии, так как ондансетрон дополнительно удлиняет интервал QT у таких пациентов.

Одновременное применение ондансетрона с кардиотоксическими препаратами (например, антрациклинами: доксорубин, даунорубин или трастузумаб, антибиотиками: эритромицин, противогрибковыми средствами: кетоконазол, антиаритмическими средствами: амиодарон и β-блокаторами: атенолол или тимолол) может увеличить риск развития аритмий.

Серотонинергические средства (СИОЗС и СИОЗНС) могут вызывать серотониновый синдром при одновременном применении с ондансетроном, который проявляется изменениями психического статуса, вегетативной нестабильностью, нервно-мышечными нарушениями.

² Как правило возникает на фоне приема химиотерапевтических средств группы платины.

Апоморфин. Ввиду сообщений о развитии тяжелой потери сознания на фоне применения апоморфина совместно с ондансетроном не допускается применять эти лекарственные средства одновременно.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин. Являясь сильными индукторами ферментов P₄₅₀ (CYP2D6 и CYP3A4) эти лекарственные средства резко увеличивают клиренс ондансетрона и снижают его концентрацию.

Требуется осторожность при совместном применении с индукторами ферментов P₄₅₀ (CYP2D6 и CYP3A4) – барбитураты, каризопродол, глутетимид, гризеофульвин, динитрогена оксид, папаверин, фенилбутазон, толбутамид, поскольку происходит увеличение клиренса ондансетрона и уменьшение его концентрации в крови, а также при совместном применении с ингибиторами ферментов P₄₅₀ (CYP2D6 и CYP3A4) – аллопуринол, макролиды, антидепрессанты-ингибиторы MAO, хлорамфеникол, циметидин, пероральные контрацептивы, содержащие эстрогены, дилтиазем, дисульфирам, вальпроевая кислота, вальпроат натрия, флуконазол, фторхинолоны, ловастатин, метронидазол, омепразол, пропранолол, хинидин, хинин, верапамил.

Меры предосторожности

У пациентов с реакциями гиперчувствительности на селективные антагонисты 5-HT₃ рецепторов в анамнезе были зарегистрированы аллергические реакции на прием ондансетрона. При возникновении осложнений со стороны органов дыхания в ответ на прием ондансетрона следует проводить их симптоматическую терапию и рассматривать как возможное проявление аллергической реакции на прием препарата.

Ондансетрон дозозависимо удлиняет интервал QT. Были зарегистрированы аритмии типа «пируэт» при использовании ондансетрона. Следует избегать применения ондансетрона у лиц с врожденным удлинением интервала QT. Применение ондансетрона следует проводить с осторожностью у лиц из группы риска по удлинению интервала QTc (пациенты с электролитными нарушениями, застойной сердечной недостаточностью,

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

брадиаритмиями или у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые ведут к удлинению QT или электролитным аномалиям).

Гипокалиемия и гипомагниемия должны быть скорректированы до применения ондансетрона.

Имеются указания о возможности развития серотонинового синдрома (включая изменения психического состояния, вегетативные нарушения и нервно-мышечные нарушения) после сопутствующего применения ондансетрона и других серотонергических средств (включая селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина (СИОЗНС)). Если сопутствующее применение указанных средств с ондансетроном необходимо, рекомендуется обеспечить постоянный врачебный мониторинг за состоянием пациента.

Ондансетрон замедляет пассаж пищи по толстому кишечнику. Пациенты с признаками подострой кишечной непроходимости должны находиться под постоянным медицинским наблюдением при назначении ондансетрона.

У больных с оперативными вмешательствами на тонзиллярной области применение ондансетрона для профилактики тошноты и рвоты может маскировать скрытое кровотечение. Поэтому за такими пациентами следует обеспечить наблюдение после применения ондансетрона.

Ондансетрон содержит лактозу. Пациенты с редкими наследственными нарушениями, такими как, непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа и нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не должны принимать этот препарат.

Применение в педиатрии. При приеме ондансетрона и гепатотоксических химиотерапевтических средств следует наблюдать за состоянием функции печени пациентов.

При использовании для дозирования ондансетрона расчета суточной дозы на основании массы тела (мг/кг) и внутривенном введении трех доз ондансетрона с интервалом 4 ч, общая суточная доза будет выше, чем при введении однократной дозы из расчета площади поверхности тела (5 мг/м^2) с

последующим приемом препарата внутрь. Сравнительная эффективность этих двух различных режимов дозирования не исследована в клинических испытаниях. Перекрестное сравнение показывает одинаковую эффективность для обоих режимов дозирования.

Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам детородного возраста следует рассмотреть применение контрацептивных средств.

Беременность

Основываясь на данных эпидемиологических исследований на людях, предполагается, что применение лекарственного средства ондансетрон в первом триместре беременности вызывает развитие орофациальных пороков развития.

В когортном исследовании, включающем 1,8 миллиона беременных женщин, применение ондансетрона в первом триместре ассоциировалось с повышенным риском развития расщелины губы и/или неба (три дополнительных случая на 10000 пролеченных женщин; скорректированный относительный риск 1,24 (95 % ДИ 1,03-1,43)).

Данные доступных эпидемиологических исследований пороков сердца показывают противоречивые результаты.

Исследования на животных не позволяют сделать вывод о прямом или косвенном неблагоприятном действии на репродуктивную токсичность.

Ондансетрон не следует применять в первом триместре беременности.

Лактация

Ондансетрон поступает в молоко лактирующих животных. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Ондансетрон не влияет на способность к зачатию и не подавляет фертильность.

Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Ондансетрон не оказывает седативного эффекта и не вызывает подавления психомоторных реакций. Поэтому не ожидается, что он нарушит способность управлять автотранспортными средствами и механизмами.

Передозировка

Симптомы. Передозировка крайне редка. Проявляется тошнотой, рвотой, нежелательного действия ондансетрона – тяжелый запор, нарушение зрения, артериальная гипотензия, вазовагальные кризы вплоть до AV-блокады II степени, удлинения интервала QT (необходим контроль ЭКГ!). У детей в возрасте до 2 лет введение ондансетрона в дозах более 4 мг/кг вызывало интоксикацию, которая проявлялась развитием серотонинового синдрома.

Лечение. Симптоматическая, поддерживающая терапия. Специфический антидот не известен. Применение рвотных средств для очистки желудка не рекомендуется (т.к. ондансетрон подавляет их действие).

Упаковка

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. 1 контурную ячейковую упаковку вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (№10×1).

Условия хранения

В защищенном от света и влаги 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.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс. +375(177)735612, 731156.

