

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ОНДАНСЕТРОН
(ONDANSETRON)

Склад:

діюча речовина: ондансетрон;

1 мл препарату містить ондансетрону гідрохлориду дигідрату (у перерахуванні на ондансетрон) – 2 мг;

допоміжні речовини: кислота лимонна моногідрат, натрію цитрат, натрію хлорид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина.

Фармакотерапевтична група. Протиблювальні засоби і препарати, що усувають нудоту. Антагоністи 5HT₃-рецепторів серотоніну. Код АТХ А04А А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ондансетрон – сильнодіючий високоселективний антагоніст 5HT₃ (серотонінових) рецепторів. Препарат попереджує або усуває нудоту і блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією та/або променевою терапією, а також післяопераційні нудоту і блювання. Механізм дії ондансетрону повністю не з'ясований. Можливо, препарат блокує виникнення блювотного рефлексу, проявляючи антагоністичну дію відносно 5HT₃-рецепторів, які локалізуються у нейронах як периферичної, так і центральної нервової системи. Препарат не зменшує психомоторну активність пацієнта і не чинить седативного ефекту.

Фармакокінетика.

При внутрішньом'язовому введенні пікова концентрація у плазмі крові досягається протягом 10 хвилин. Об'єм розподілу після парентерального введення у дорослих становить 140 л. Основна частина введеної дози піддається метаболізму у печінці. Із сечею у незміненому стані виводиться менше 5 % препарату. Період напіввиведення – приблизно 3 години (у пацієнтів літнього віку – 5 годин). Зв'язування з білками плазми крові – 70-76 %.

У пацієнтів із нирковою недостатністю помірного ступеня (кліренс креатиніну 15-60 мл/хв) зменшуються як системний кліренс, так і об'єм розподілу ондансетрону, результатом чого є незначне і клінічно незначуще збільшення періоду напіввиведення препарату. Фармакокінетика ондансетрону практично не змінюється у пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня, які знаходяться на постійному гемодіалізі (дослідження проводилось у перерві між сеансами гемодіалізу). У пацієнтів з хронічною печінковою недостатністю тяжкого ступеня системний кліренс ондансетрону помітно зменшується зі збільшенням періоду напіввиведення (15-32 години).

Клінічні характеристики.

Показання.

Нудота і блювання, спричинені цитотоксичною хіміотерапією та променевою терапією.

Профілактика та лікування післяопераційних нудоти і блювання.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату;
- сумісне застосування з апоморфіну гідрохлоридом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарат не слід змішувати в одному шприці або в одній крапельниці з іншими лікарськими засобами, окрім зазначених в розділі «Спосіб застосування та дози».

Ондансетрон метаболізується ферментною системою цитохрому Р450 печінки CYP3A4, CYP2D6 та CYP1A2. Завдяки різноманітності ферментів метаболізму ондансетрону гальмування або зменшення активності одного з них (наприклад, генетичний дефіцит CYP2D6) у звичайних умовах компенсуються іншими ферментами і не буде мати значного впливу на загальний кліренс препарату.

Серотонінергетики (наприклад, СИЗС та ІЗСН). Серотоніновий синдром (включаючи зміни психічного статусу, вегетативної нестабільності та нервово-м'язових порушень) був описаний після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів, у т.ч. селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗСН) (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні:

– з індукторами ферментів CYP2D6 і CYP3A4 (*барбітурати, карбамазепін, каризопродол, глутетимід, гризеофульвін, закис азоту, папаверин, фенілбутазон, фенітоїн, рифампіцин, толбутамід*) кліренс ондансетрону збільшується і його концентрація у крові зменшується;

– з інгібіторами ферментів CYP2D6 і CYP3A4 (*алопуринол, макролідні антибіотики, антидепресанти (інгібітори MAO), хлорамфенікол, циметидин, естрогенвмісні пероральні контрацептиви, дилтіазем, дисульфірам, флуконазол, фторхінолони, ізоніазид, кетоконазол, ловастатин, метронідазол, омепразол, пропранолол, хінідин, хінін, верапаміл*).

Застосування ондансетрону разом з *апоморфіну гідрохлоридом* протипоказане, оскільки спостерігалися випадки сильної артеріальної гіпотензії та втрати свідомості.

Ондансетрон не прискорює та не гальмує метаболізм інших препаратів при одночасному застосуванні.

Ондансетрон не взаємодіє з *алфентанілом, морфіном, лідокаїном, етанолом, темазепамом, фуросемідом, тіопенталом та пропофолом*.

Ондансетрон може знижувати аналгетичний ефект *трамадолу*.

Застосування ондансетрону з іншими лікарськими засобами, що подовжують інтервал QT, може спричиняти додаткове подовження цього інтервалу. З обережністю слід застосовувати ондансетрон разом з вищевказаними лікарськими засобами. Сумісне застосування ондансетрону з *кардіотоксичними лікарськими засобами (наприклад, антрациклінами)* може збільшити ризик виникнення аритмій.

Особливості застосування.

При лікуванні пацієнтів із проявами гіперчутливості до інших селективних антагоністів 5HT₃-рецепторів спостерігалися реакції гіперчутливості.

При призначенні препарату пацієнтам з помірними та вираженими порушеннями функції печінки не рекомендується перевищувати дозу 8 мг на добу. При вираженому блюванні у результаті хіміотерапії ефективність препарату можна підвищити шляхом разового внутрішньовенного введення глюкокортикоїдів (наприклад, 20 мг дексаметазону) до початку хіміотерапії.

Ондансетрон подовжує інтервал QT залежно від дози. Повідомлялося про випадки тремтіння/мерехтіння шлуночків («*torsade de pointes*») при застосуванні ондансетрону. Слід уникати застосування ондансетрону пацієнтам з вродженим синдромом подовження QT. Ондансетрон слід застосовувати з обережністю для лікування пацієнтів, які мають або у яких може розвинутися подовження інтервалу QT, включаючи пацієнтів з порушенням електролітного балансу, застійною серцевою недостатністю, брадиаритміями або пацієнтів, які лікуються іншими препаратами, що можуть спричиняти подовження інтервалу QT або порушення електролітного балансу. Перед початком застосування слід скорегувати гіпокаліємію та гіпомагніємію.

Після одночасного застосування ондансетрону та інших серотонінергічних препаратів був описаний серотоніновий синдром (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Якщо одночасне лікування ондансетроном та іншими серотонінергічними препаратами клінічно обґрунтовано, рекомендується відповідне спостереження за пацієнтом.

У пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання в адено tonsиллярній ділянці, застосування ондансетрону для профілактики нудоти та блювання може маскувати виникнення кровотечі.

Оскільки ондансетрон послаблює перистальтику кишечника, слід при застосуванні препарату ретельно спостерігати за пацієнтами з ознаками підгострої непрохідності кишечника.

Дітям, які отримують ондансетрон разом із гепатотоксичними хіміотерапевтичними препаратами, слід ретельно контролювати функцію печінки.

Розчин ондансетрону для інфузійного введення готують безпосередньо перед введенням. У разі необхідності його можна зберігати до повного використання не більше 24 годин при температурі 2-8 °С. Під час проведення інфузії не потребує захисту від світла при природному освітленні.

При необхідності тривалого зберігання препарату розчинення слід проводити у відповідних асептичних умовах.

Стерилізація ампул в автоклаві заборонена.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування ондансетрону жінкам у період вагітності не встановлена. Під час експериментальних досліджень на тваринах ондансетрон не порушував розвиток ембріона або плода і не впливав на перебіг вагітності, пери- та постнатальний розвиток. Проте, оскільки дослідження на тваринах не завжди прогностичні для людини, ондансетрон не рекомендується застосовувати у період вагітності. В експериментальних дослідженнях було показано, що ондансетрон проникає у грудне молоко тварин. У разі необхідності застосування препарату жінкам слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Психомоторні тести показали, що ондансетрон не впливає на здатність керувати механізмами і не чинить седативної дії, але слід мати на увазі профіль побічних дій препарату при вирішенні питання про здатність керувати автотраспортом або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат вводити внутрішньом'язово або внутрішньовенно шляхом одноразової повільної ін'єкції або шляхом інфузії. Для приготування розчину ондансетрону для інфузії можна застосовувати 0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози, розчин Інгера. Розчин ондансетрону для інфузійного введення готувати безпосередньо перед введенням; однак у разі необхідності його можна зберігати до повного використання не більше 24 годин при температурі 2-8 °С. Під час проведення інфузії не потребує захисту від світла при природному освітленні.

Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією та променевою терапією.

Еметогенний потенціал терапії раку варіює залежно від дози та комбінації режимів хіміотерапії та променевої терапії. Вибір режиму дозування залежить від тяжкості еметогенного впливу.

Еметогенна хіміотерапія та променева терапія

Дорослі.

Призначати розчин у дозі 8 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно, впродовж не менше ніж 30 секунд, безпосередньо перед проведенням хіміотерапії.

Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне або ректальне застосування препарату.

Високоеметогенна хіміотерапія:

□ одноразова доза 8 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно, повільно, безпосередньо перед проведенням хіміотерапії; при введенні препарату у дозі понад 8 мг Ондансетрон необхідно розчинити у 50-100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду або іншого сумісного розчину для внутрішньовенного введення та проводити інфузію не менше 15 хвилин. Одноразову дозу більшу за 16 мг застосовувати не можна (див. розділ «Особливості застосування»);

□ дозу 8 мг або меншу дозу не потрібно розводити та можна вводити шляхом повільної внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції (не менш ніж 30 секунд) безпосередньо перед проведенням курсу хіміотерапії, потім ще двічі внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно, у дозі 8 мг з інтервалом 2-4 години або внутрішньовенно краплинно у дозі 1 мг/годину протягом 24 годин.

Вибір режиму дозування встановлює лікар індивідуально, залежно від ступеня вираженості еметогенного ефекту.

Ефективність препарату при високоеметогенній хіміотерапії може бути підвищена додатковим одноразовим введенням дексаметазону натрію фосфату у дозі 20 мг перед хіміотерапією. Для профілактики відстроченого або тривалого блювання після перших 24 годин рекомендується пероральне застосування препарату протягом 5 днів.

Діти та підлітки (віком від 6 місяців до 17 років).

У педіатричній практиці Ондансетрон слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії у 25-50 мл розчину 0,9 % натрію хлориду або іншого відповідного розчинника протягом не менше 15 хвилин. Дозу препарату можна розраховувати за площею поверхні тіла або маси тіла дитини.

Розрахунок дози відповідно до площі поверхні тіла дитини

Ондансетрон слід вводити безпосередньо перед хіміотерапією шляхом разової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 5 мг/м², внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг. Через 12 годин можна розпочинати пероральне застосування препарату, яке може тривати ще 5 днів. Не перевищувати дозу для дорослих.

Розрахунок дози відповідно до маси тіла дитини

Ондансетрон слід вводити безпосередньо перед хіміотерапією шляхом разової внутрішньовенної ін'єкції у дозі 0,15 мг/кг. Внутрішньовенна доза не має перевищувати 8 мг. У перший день можна ввести ще 2 внутрішньовенні дози з 4-годинним інтервалом. Через 12 годин можна розпочинати пероральне застосування препарату, яке може тривати ще 5 днів. Не перевищувати дозу для дорослих.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам віком від 65 років всі дози для внутрішньовенних ін'єкцій слід розчиняти та вводити протягом 15 хвилин, при повторному застосуванні інтервал між ін'єкціями повинен бути не менше 4 годин.

Пацієнтам віком від 65 до 74 років початкова доза ондансетрону повинна становити 8 мг або 16 мг, її слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин, яку можна продовжити введенням 2 доз по 8 мг протягом 15 хвилин з інтервалом між інфузіями не менше 4 годин.

Пацієнтам віком від 75 років початкова внутрішньовенна ін'єкція ондансетрону не повинна перевищувати 8 мг з інфузією впродовж не менше 15 хвилин. Після початкової дози у 8 мг можна продовжити застосування 2 дозами по 8 мг, які вводити шляхом інфузії протягом 15 хвилин з інтервалом між інфузіями не менше 4 годин.

Післяопераційна нудота і блювання

Дорослі. Для профілактики післяопераційної нудоти та блювання можливе призначення 4 мг у вигляді повільного внутрішньовенного введення або внутрішньом'язової ін'єкції під час індукції анестезії. Для лікування післяопераційної нудоти і блювання рекомендується одноразове введення 4 мг внутрішньом'язово або внутрішньовенно повільно.

Діти та підлітки (віком від 1 місяця до 17 років). Для профілактики та лікування післяопераційної нудоти та блювання призначати препарат у дозі 0,1 мг/кг (максимально 4 мг) у вигляді повільної внутрішньовенної ін'єкції (не менше 30 секунд) до, під час або після введення в наркоз, або після операції.

Пацієнти літнього віку.

Досвід застосування Ондансетрону для профілактики і лікування післяопераційних нудоти та блювання у людей літнього віку обмежений, однак Ондансетрон добре переноситься пацієнтами віком від 65 років, які отримують хіміотерапію.

Для всіх видів терапії

Пацієнти з нирковою недостатністю

Немає необхідності у зміні режиму дозування або шляху введення препарату пацієнтам з порушенням функції нирок.

Пацієнти з печінковою недостатністю

При помірних і тяжких порушеннях функції печінки кліренс ондансетрону значно знижується, а період напіввиведення із сироватки крові – зростає. Для таких пацієнтів максимальна добова доза препарату не має перевищувати 8 мг.

Пацієнти з порушенням метаболізму спартеїну/дебрисоквіну

Період напіввиведення ондансетрону у пацієнтів з порушенням метаболізму спартеїну і дебрисоквіну не змінюється. У таких пацієнтів повторне введення призводить до такої ж концентрації препарату, що й у пацієнтів з непорушеним метаболізмом. Тому зміна дозування або частоти введення не потрібна.

Сумісність з іншими препаратами.

Препарат у вигляді інфузійного розчину при концентрації ондансетрону 16-160 мкг/мл (наприклад, 8 мг /500 мл або 8 мг/50 мл відповідно) можна вводити через Y-подібний катетер з такими препаратами:

- *цисплатин* у концентрації до 0,48 мг/мл (наприклад, 240 мг/500 мл) протягом 1-8 годин;
- *5-фторурацил* у концентрації до 0,8 мг/мл (наприклад, 2,4 г/3 л або 400 мг/500 мл) зі швидкістю не менше 20 мл/годину (500 мл/24 годин). При концентрації 5-фторурацилу понад 0,8 мг/мл може відбуватися преципітація ондансетрону. *Розчин 5-фторурацилу для інфузії може містити не більше 0,045 % магнію хлориду на доповнення до інших наповнювачів, що є сумісними;*
- *карбоплатин* у концентрації до 0,18-9,9 мг/мл (наприклад, 90 мг/500 мл або 990 мг/100 мл) вводити протягом 10-60 хвилин;
- *етопозид* у концентрації до 0,14-0,25 мг/мл (наприклад, 70 мг/500 мл або 250 мг/1000 мл) вводити протягом 30-60 хвилин;
- *цефтазидим* у дозі 250 мг-2 г із додаванням води для ін'єкцій вводити відповідно до рекомендацій виробника у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції (наприклад, 250 мг/2,5 мл або 2 г/10 мл) протягом 5 хвилин;
- *циклофосфамід* у дозі 100 мг-1 г із додаванням води для ін'єкцій відповідно до рекомендацій виробника вводити у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції (100 мг/5 мл) протягом 5 хвилин;

– *доксорубіцин* у дозі 10-100 мг із додаванням води для ін'єкцій відповідно до рекомендацій виробника у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції (10 мг/5 мл) вводити протягом 5 хвилин;
– *дексаметазон* – можливе введення 20 мг дексаметазону повільно протягом 2-5 хвилин у вигляді внутрішньовенної ін'єкції через Y-подібний катетер, через який приблизно протягом 15 хвилин проходить 8-16 мг ондансетрону, розведеного у 50-100 мл основного інфузійного розчину.

Діти.

Препарат застосовувати дітям: при хіміо- і променевій терапії – віком від 6 місяців; для профілактики і лікування післяопераційних нудоти і блювання – віком від 1 місяця.

Передозування.

Даних про передозування ондансетрону недостатньо. У більшості випадків симптоми схожі на ті, що описані у пацієнтів, яким вводили рекомендовані дози (див. розділ «Побічні реакції»).

Ондансетрон подовжує інтервал QT у дозозалежній формі. У випадку передозування рекомендується проведення ЕКГ-моніторингу.

Симптоми: порушення зору, запор тяжкого ступеня, артеріальна гіпотензія, вазовагусні порушення із транзиторною АВ-блокадою II ступеня. У всіх випадках ці явища повністю минали.

Лікування: відміна препарату, симптоматична та підтримуюча терапія. Застосування протиблювотних заходів не рекомендується через протиблювотну дію самого препарату. Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Імунна система: реакції гіперчутливості негайного типу, часом тяжкі, можливі анафілактичні реакції, ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, кропив'янка, бронхоспазм, свербіж, шкірні висипання.

Нервова система: головний біль, судоми, рухові порушення (включаючи порушення ходи, екстрапірамідні реакції, такі як окулогірний криз, дистонічні реакції і дискінезія без стійких клінічних наслідків), хорея, міоклонус, неспокій, протрузія язика, диплопія; запаморочення під час швидкого внутрішньовенного введення препарату; пригнічення центральної нервової системи, парестезії.

Органи зору: скороминущі зорові розлади (помутніння в очах) переважно під час швидкого внутрішньовенного введення препарату, транзиторна сліпота. У більшості випадків сліпота минає протягом 20 хвилин.

Серцево-судинна система: відчуття тепла або припливів, аритмії, біль та дискомфорт у грудях (з депресією сегмента ST або без неї), екстрасистоли, брадикардія, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, пальпітація (відчуття посиленого серцебиття), синкопе, тахікардія (включаючи шлуночкову та надшлуночкову), фібриляція передсердь, подовження інтервалу QT (включаючи тріпотіння/мерехтіння шлуночків («torsade de pointes»)), зміни ЕКГ.

Дихальна система та органи грудної порожнини: гикавка, кашель.

Травний тракт: запор, діарея, сухість у роті.

Гепатобіліарна система: безсимптомне підвищення показників функції печінки, недостатність функції печінки. Ці випадки спостерігаються головним чином у пацієнтів, які лікуються хіміотерапевтичними препаратами, що містять цисплатин.

Шкіра та підшкірна клітковина: токсичні висипання, у т.ч. токсичний епідермальний некроліз.

Ці випадки спостерігаються головним чином у пацієнтів, які лікуються хіміотерапевтичними препаратами, що містять цисплатин. Повідомлялося про випадки печінкової недостатності у хворих на рак, які отримували супутнє лікування, включаючи потенційно гепатоцитотоксичну хіміотерапію та антибіотики.

Загальні порушення та місцеві реакції: місцеві реакції у ділянці внутрішньовенного введення (біль, почервоніння і печіння у місці ін'єкції), підвищення температури тіла, слабкість, непритомність.

Інші: гіпокаліємія.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному шприці або в одній крапельниці, за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Упаковка.

По 2 мл або 4 мл в ампулах; по 5 ампул в касеті; по 1 касеті в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Публічне акціонерне товариство «Науково-виробничий центр «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

ОНДАНСЕТРОН (ONDANSETRON)

Состав:

действующее вещество: ондансетрон;

1 мл препарата содержит ондансетрона гидрохлорида дигидрата (в пересчете на ондансетрон) – 2 мг;

вспомогательные вещества: кислота лимонная моногидрат, натрия цитрат, натрия хлорид, вода для инъекций.

Лекарственная форма. Раствор для инъекций.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа. Противорвотные средства и препараты, устраняющие тошноту.

Антагонисты 5HT₃-рецепторов серотонина. Код АТХ А04А А01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Ондансетрон – сильнодействующий высокоселективный антагонист 5HT₃ (серотониновых) рецепторов. Препарат предотвращает или устраняет тошноту и рвоту, вызванные цитотоксической химиотерапией и /или лучевой терапией, а также послеоперационные тошноту и рвоту. Механизм действия ондансетрона полностью не выяснен. Возможно, препарат блокирует возникновение рвотного рефлекса, проявляя антагонистическое действие относительно 5HT₃-рецепторов, которые локализируются в нейронах как периферической, так и центральной нервной системы. Препарат не снижает психомоторную активность пациента и не оказывает седативного эффекта.

Фармакокинетика.

При внутримышечном введении пиковая концентрация в плазме крови достигается в течение 10 минут. Объем распределения после парентерального введения у взрослых составляет 140 л. Основная часть введенной дозы подвергается метаболизму в печени. С мочой в неизмененном виде выводится менее 5 % препарата. Период полувыведения – приблизительно 3 часа (у пациентов пожилого возраста – 5 часов). Связывание с белками плазмы крови – 70-76 %.

У пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) уменьшаются как системный клиренс, так и объем распределения ондансетрона, результатом чего является незначительное и клинически незначимое увеличение периода полувыведения препарата. Фармакокинетика ондансетрона практически не меняется у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, находящихся на постоянном гемодиализе (исследование проводилось

в перерыве между сеансами гемодиализа). У пациентов с хронической печеночной недостаточностью тяжелой степени системный клиренс ондансетрона заметно уменьшается с увеличением периода полувыведения (15-32 часов).

Клинические характеристики.

Показания.

Тошнота и рвота, вызванные цитотоксической химиотерапией и лучевой терапией.
Профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты.

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к любым компонентам препарата;
- совместное применение с апоморфина гидрохлоридом.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Препарат не следует смешивать в одном шприце или в одной капельнице с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Ондансетрон метаболизируется ферментной системой цитохрома Р450 печени CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. Благодаря разнообразию ферментов метаболизма ондансетрона торможения или уменьшения активности одного из них (например, генетический дефицит CYP2D6) в обычных условиях компенсируются другими ферментами и не будет иметь значительного влияния на общий клиренс препарата.

Серотонинергетики (например, СИОЗС и ИОЗСН). Серотониновый синдром (включая изменения психического статуса, вегетативной нестабильности и нервно-мышечных нарушений) был описан после одновременного применения ондансетрона и других серотонинергических препаратов, в т.ч. селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН) (см. раздел «Особенности применения»).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении:

- с индукторами ферментов CYP2D6 и CYP3A4 (*барбитураты, карбамазепин, каризопродол, глутетимид, гризеофульвин, закись азота, папаверин, фенилбутазон, фенитоин, рифампицин, толбутамид*) клиренс ондансетрона увеличивается и его концентрация в крови уменьшается;
- с ингибиторами ферментов CYP2D6 и CYP3A4 (*аллопуринол, макролидные антибиотики, антидепрессанты (ингибиторы МАО), хлорамфеникол, циметидин, эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы, дилтиазем, дисульфирам, флуконазол, фторхинолоны, изониазид, кетоконазол, ловастатин, метронидазол, омепразол, пропранолол, хинидин, хинин, верапамил*).

Применение ондансетрона вместе с *апоморфина гидрохлоридом* противопоказано, поскольку наблюдались случаи сильной артериальной гипотензии и потери сознания.

Ондансетрон не ускоряет и не тормозит метаболизм других препаратов при одновременном применении.

Ондансетрон не взаимодействует с *алфентанилом, морфином, лидокаином, этанолом, темазепамом, фurosемидом, тиопенталом и пропофолом*.

Ондансетрон может снижать анальгетический эффект *трамадола*.

Применение ондансетрона с другими лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT, может вызывать дополнительное удлинение этого интервала. С осторожностью следует применять ондансетрон вместе с вышеуказанными лекарственными средствами. Совместное применение ондансетрона с *кардиотоксическими лекарственными средствами (например, антрациклинами)* может увеличить риск возникновения аритмий.

Особенности применения.

При лечении пациентов с проявлениями гиперчувствительности к другим селективным антагонистам 5HT₃-рецепторов наблюдались реакции гиперчувствительности.

При назначении препарата пациентам с умеренными и выраженными нарушениями функции печени не рекомендуется превышать дозу 8 мг в сутки. При выраженной рвоте в результате химиотерапии эффективность препарата можно повысить путем разового внутривенного введения глюкокортикоидов (например, 20 мг дексаметазона) до начала химиотерапии.

Ондансетрон удлиняет интервал QT в зависимости от дозы. Сообщалось о случаях трепетания/мерцания желудочков («*torsade de pointes*») при применении ондансетрона. Следует избегать применения ондансетрона пациентам с врожденным синдромом удлинения QT. Ондансетрон следует применять с осторожностью для лечения пациентов, которые имеют или у которых может развиваться удлинение интервала QT, включая пациентов с нарушением электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмиями или пациентов, которые лечатся другими препаратами, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушение электролитного баланса. Перед началом применения следует скорректировать гипокалиемию и гипомagneмию.

После одновременного применения ондансетрона и других серотонинергических препаратов был описан серотониновый синдром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Если одновременное лечение ондансетроном и другими серотонинергическими препаратами клинически обоснованно, рекомендуется соответствующее наблюдение за пациентом.

У пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство в аденоидно-tonsиллярной области, применение ондансетрона для профилактики тошноты и рвоты может маскировать возникновение кровотечения.

Поскольку ондансетрон ослабляет перистальтику кишечника, следует при применении препарата тщательно наблюдать за пациентами с признаками подострой непроходимости кишечника.

Детям, получающим ондансетрон вместе с гепатотоксическими химиотерапевтическими препаратами, следует тщательно контролировать функцию печени.

Раствор ондансетрона для инфузионного введения готовить непосредственно перед введением. В случае необходимости его можно хранить до полного использования не более 24 часов при температуре 2-8°C. Во время проведения инфузии не требуется защиты от света при природном освещении.

При необходимости длительного хранения препарата разведение следует проводить в соответствующих асептических условиях.

Стерилизация ампул в автоклаве запрещена.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Безопасность применения ондансетрона женщинам в период беременности не установлена. Во время экспериментальных исследований на животных ондансетрон не нарушал развитие эмбриона или плода и не влиял на течение беременности, пери- и постнатальное развитие.

Однако, поскольку исследования на животных не всегда прогностические для человека, ондансетрон не рекомендуется применять в период беременности.

В экспериментальных исследованиях было показано, что ондансетрон проникает в грудное молоко животных. В случае необходимости применения препарата женщинам следует прекратить кормление грудью.

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

Психомоторные тесты показали, что ондансетрон не влияет на способность управлять механизмами и не оказывает седативного действия, но следует иметь в виду профиль побочных реакций препарата при решении вопроса о возможности управлять автотранспортом или другими механизмами.

Способ применения и дозы.

Препарат вводить внутримышечно или внутривенно путем однократной медленной инъекции или путем инфузии. Для приготовления раствора ондансетрона для инфузии можно применять 0,9 % раствор натрия хлорида, 5 % раствор глюкозы, раствор Рингера. Раствор ондансетрона для инфузионного введения готовить непосредственно перед введением; однако в случае необходимости его можно хранить до полного использования не более 24 часов при температуре 2-8 °C. Во время проведения инфузии не требуется защиты от света при природном освещении.

Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией и лучевой терапией.

Эметогенный потенциал терапии рака варьирует в зависимости от дозы и комбинации режимов химиотерапии и лучевой терапии. Выбор режима дозирования зависит от тяжести эметогенного воздействия.

Взрослые.

Назначать раствор в дозе 8 мг внутримышечно или внутривенно медленно, в течении не менее чем 30 секунд, непосредственно перед проведением химиотерапии.

Для профилактики отсроченной или длительной рвоты после первых 24 часов рекомендуется пероральное или ректальное применение препарата.

Высокоэметогенная химиотерапия:

- однократная доза 8 мг внутримышечно или внутривенно, медленно, непосредственно перед проведением химиотерапии; при введении препарата в дозе выше 8 мг Ондансетрон необходимо растворить в 50-100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или другого совместимого раствора для внутривенного введения и проводить инфузию не менее 15 минут. Одноразовую дозу более 16 мг применять нельзя (см. раздел «Особенности применения»);
- дозу 8 мг или меньшую дозу не нужно разводить и можно вводить медленно внутривенно или внутримышечно (не менее чем 30 секунд) непосредственно перед проведением курса химиотерапии, потом еще 2 раза внутримышечно или внутривенно, медленно, в дозе 8 мг с интервалом 2-4 часа или внутривенно капельно в дозе 1 мг/час в течение 24 часов.

Выбор режима дозирования устанавливает врач индивидуально, в зависимости от степени выраженности эметогенного эффекта.

Эффективность препарата при высокоэметогенной химиотерапии может быть повышена дополнительным одноразовым введением дексаметазона натрия фосфата в дозе 20 мг перед химиотерапией. Для профилактики отсроченной или длительной рвоты после первых 24 часов рекомендуется пероральное применение препарата на протяжении 5 дней.

Дети и подростки (от 6 месяцев до 17 лет).

В педиатрической практике Ондансетрон следует вводить путем внутривенной инфузии в 25-50 мл раствора 0,9 % натрия хлорида или другого соответствующего растворителя в течение не менее 15 минут. Дозу препарата можно рассчитывать по площади поверхности тела или массы тела ребенка.

Расчет дозы соответственно площади поверхности тела ребенка

Ондансетрон следует вводить непосредственно перед химиотерапией путем разовой внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м², внутривенная доза не должна превышать 8 мг. Через 12 часов можно начинать пероральное применение препарата, которое может продолжаться еще 5 дней. Не превышать дозу для взрослых.

Расчет дозы согласно массе тела ребенка

Ондансетрон следует вводить непосредственно перед химиотерапией путем разовой внутривенной инъекции в дозе 0,15 мг/кг. Внутривенная доза не должна превышать 8 мг. В первый день можно ввести еще 2 внутривенные дозы с 4-часовым интервалом. Через 12 часов можно начинать пероральное применение препарата, которое может длиться еще 5 дней. Не превышать дозу для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Пациентам от 65 лет все дозы внутривенных инъекций следует растворять и вводить в течение 15 минут, при повторном применении интервал между инъекциями должен быть не менее 4 часов.

Пациентам от 65 до 74 лет начальная доза ондансетрона должна составлять 8 мг или 16 мг, ее следует вводить путем внутривенной инфузии в течение 15 минут, которую можно продолжить введением 2 доз по 8 мг в течение 15 минут с интервалом между инфузиями не менее 4 часов.

Пациентам в возрасте от 75 лет начальная внутривенная инъекция ондансетрона не должна превышать 8 мг с инфузией в течение не менее 15 минут. После начальной дозы в 8 мг можно продолжить применение 2 дозами по 8 мг, которые вводить путем инфузии в течение 15 минут с интервалом между инфузиями не менее 4 часов.

Послеоперационная тошнота и рвота

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

Дети и подростки (от 1 месяца до 17 лет). Для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты назначать препарат в дозе 0,1 мг/кг (максимально 4 мг) в виде медленной внутривенной инъекции (не менее чем 30 секунд) до, во время или после введения в наркоз, или после операции.

Пациенты пожилого возраста.

Опыт применения Ондансетрона для профилактики и лечения послеоперационных тошноты и рвоты у людей пожилого возраста ограничен, однако Ондансетрон хорошо переносится пациентами с 65 лет, получающими химиотерапию.

Для всех видов терапии

Пациенты с почечной недостаточностью

Нет необходимости в изменении режима дозирования или пути введения препарата пациентам с нарушением функции почек.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При умеренных и тяжелых нарушениях функции печени клиренс ондансетрона значительно снижается, а период полувыведения из сыворотки крови – возрастает. Для таких пациентов максимальная суточная доза препарата не должна превышать 8 мг.

Пациенты с нарушением метаболизма спартеина/дебрисоквина

Период полувыведения ондансетрона у пациентов с нарушением метаболизма спартеина и дебрисоквина не меняется. У таких пациентов повторное введение приводит к такой же концентрации препарата, как и у пациентов с ненарушенным метаболизмом. Поэтому изменять дозировки или частоту введения не нужно.

Совместимость с другими препаратами.

Препарат 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 с такими препаратами:

- *цисплатин* в концентрации до 0,48 мг/мл (например, 240 мг/500 мл) в течение 1-8 часов;
- *5-фторурацил* в концентрации до 0,8 мг/мл (например, 2,4 г/3 л или 400 мг/500 мл) со скоростью не менее 20 мл/час (500 мл/24 часов). При концентрации 5-фторурацила выше 0,8 мг/мл может происходить преципитация ондансетрона. *Раствор 5-фторурацила для инфузии может содержать не более 0,045 % магния хлорида в дополнение к другим наполнителям, которые являются совместимыми;*
- *карбоплатин* в концентрации до 0,18-9,9 мг/мл (например, 90 мг/500 мл или 990 мг/100 мл) вводить в течение 10-60 минут;
- *этопозид* в концентрации до 0,14-0,25 мг/мл (например, 70 мг/500 мл или 250 мг/1000 мл) вводить в течение 30-60 минут;
- *цефтазидим* в дозе 250 мг-2 г с добавлением воды для инъекций вводить в соответствии с рекомендациями производителя в виде внутривенной болюсной инъекции (например, 250 мг/2,5 мл или 2 г/10 мл) в течение 5 минут;
- *циклофосфамид* в дозе 100 мг-1 г с добавлением воды для инъекций согласно рекомендациям производителя вводить в виде внутривенной болюсной инъекции (100 мг/5 мл) в течение 5 минут;
- *доксорубицин* в дозе 10-100 мг с добавлением воды для инъекций согласно рекомендациям производителя в виде внутривенной болюсной инъекции (10 мг/5 мл) вводить в течение 5 минут;
- *дексаметазон* – возможно введение 20 мг дексаметазона медленно в течение 2-5 минут в виде внутривенной инъекции через Y-образный катетер, через который в течение приблизительно 15 минут проходит 8-16 мг ондансетрона, разведенного в 50-100 мл основного инфузионного раствора.

Дети.

Препарат применять детям: при химио- и лучевой терапии – с 6 месяцев; для профилактики и лечения послеоперационных тошноты и рвоты – с 1 месяца.

Передозировка.

Данных о передозировке ондансетрона недостаточно. В большинстве случаев симптомы похожи

на те, которые описаны у пациентов, которым вводили рекомендованные дозы (см. раздел «Побочные реакции»).

Ондансетрон увеличивает интервал QT в дозозависимой форме. В случае передозировки рекомендуется проведение ЭКГ-мониторинга.

Симптомы: нарушение зрения, запор тяжелой степени, артериальная гипотензия, вазовагусные нарушения с транзиторной AV-блокадой II степени. Во всех случаях эти явления полностью проходили.

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

Побочные реакции.

Иммунная система: реакции гиперчувствительности немедленного типа, иногда тяжелые, возможны анафилактические реакции, ангионевротический отек, анафилактический шок, крапивница, бронхоспазм, зуд, кожные высыпания.

Нервная система: головная боль, судороги, двигательные нарушения (включая нарушение походки, экстрапирамидные реакции, такие как окулогирный криз, дистонические реакции и дискинезия без устойчивых клинических последствий), хорея, миоклонус, беспокойство, протрузия языка, диплопия; головокружение во время быстрого внутривенного введения препарата; угнетение центральной нервной системы, парестезии.

Органы зрения: быстропроходящие зрительные расстройства (помутнение в глазах) преимущественно во время быстрого введения препарата, транзиторная слепота. В большинстве случаев слепота проходит в течение 20 минут.

Сердечно-сосудистая система: ощущение тепла или приливов, аритмии, боль и дискомфорт в грудях (с депрессией сегмента ST или без нее), экстрасистолы, брадикардия, артериальная гипотензия, артериальная гипертензия, пальпитация (ощущение усиленного сердцебиения), синкопе, тахикардия (включая желудочковую и наджелудочковую), фибрилляция предсердий, удлинение интервала QT (включая трепетание/мерцание желудочков («torsade de pointes»)), изменения ЭКГ.

Дыхательная система и органы грудной полости: икота, кашель.

Пищеварительный тракт: запор, диарея, сухость во рту.

Гепатобилиарная система: бессимптомное повышение показателей функции печени, недостаточность функции печени. Эти случаи наблюдаются главным образом у пациентов, которые лечатся химиотерапевтическими препаратами, содержащими цисплатин.

Кожа и подкожная клетчатка: токсические высыпания, в т.ч. токсический эпидермальный некролиз. Эти случаи наблюдаются главным образом у пациентов, которые лечатся химиотерапевтическими препаратами, содержащими цисплатин. Сообщалось о случаях печеночной недостаточности у больных раком, получавших сопутствующее лечение, включая потенциально гепатоцитотоксическую химиотерапию и антибиотики.

Общие нарушения и местные реакции: местные реакции в месте внутривенного введения (боль, покраснение и жжение в месте инъекции), повышение температуры тела, слабость, потеря сознания.

Другие: гипокалиемия.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Несовместимость.

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами в одном шприце или в одной капельнице, за исключением указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Упаковка.

По 2 мл или 4 мл в ампулах; по 5 ампул в кассете; по 1 кассете в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

Публичное акционерное общество «Научно-производственный центр «Борщаговский химико-фармацевтический завод».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 03134, г. Киев, ул. Мира, 17.