

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

### ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

#### Ондансетрон-ЛЭНС®

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Ондансетрон-ЛЭНС®

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** ондансетрон

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

#### **Состав**

Состав на 1 мл раствора

*Активное вещество:*

Ондансетрона гидрохлорид

в пересчете на ондансетрон основание                      2,00 мг

*Вспомогательные вещества:*

Лимонной кислоты моногидрат                                      0,50 мг

Натрия цитрат    0,25 мг

Натрия хлорид    9,00 мг

Вода для инъекций    до 1 мл

#### **Описание**

Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** противорвотное средство, серотониновых рецепторов антагонист

**Код АТХ:** A04AA01

#### **Фармакологические свойства**

##### ***Фармакодинамика***

Ондансетрон является высокоселективным антагонистом 5HT<sub>3</sub>-рецепторов. Механизм подавления тошноты и рвоты точно неизвестен. При проведении лучевой терапии и

применении цитостатических препаратов возможно высвобождение серотонина (5НТ) в тонком кишечнике, вызывающего рвотный рефлекс через активацию 5НТ<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 IV желудочка и запуск центрального механизма рвотного рефлекса. Таким образом, подавление ондансетроном тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, вероятно, осуществляется благодаря антагонистическому воздействию на 5НТ<sub>3</sub>-рецепторы нейронов, расположенных как на периферии, так и в центральной нервной системе. Механизмы действия препарата при купировании послеоперационной тошноты и рвоты не установлены, но в целом они соответствуют таковым при купировании тошноты и рвоты, индуцированным проведением химиотерапии и лучевой терапии. Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.

### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном введении.

#### *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 выводится из системного кровотока путем метаболизма в печени при участии различных ферментных систем. Отсутствие изофермента CYP2D6 (спартеин-дебризохинового 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.

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

По результатам клинических исследований, у детей в возрасте от 1 до 4 мес (n=19) после хирургического вмешательства скорректированный по весу клиренс был приблизительно на 30 % медленнее, чем у пациентов в возрасте от 5 до 24 мес (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 мес в среднем составлял 6,7 ч по сравнению с 2,9 ч в возрастной группе от 5 до 24 мес 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 мес.

У детей в возрасте от 3 до 12 лет, подвергавшимся 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 мес. 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 мес. Сложно сделать окончательный вывод, связано ли было снижение клиренса ондансетрона у грудных детей в возрасте от 1 до 4 мес с их возрастом, или данное снижение имело естественную вариабельность, учитывая небольшое число обследованных пациентов в данной возрастной группе. Поскольку пациенты в возрасте младше 6 мес получали только одну дозу препарата при

возникновении послеоперационной тошноты и рвоты, скорее всего, снижение клиренса не будет иметь клинического значения.

#### *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 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 ч). Исследования у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности, 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 ч, и биодоступность при приеме внутрь достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма.

### **Показания к применению**

- Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией у взрослых
- Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей
- Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к ондансетрону или другим компонентам препарата
- Одновременное применение ондансетрона 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 мес по показанию «Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей»
- Детский возраст до 1 мес по показанию «Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей»

### **С осторожностью**

- У пациентов с гиперчувствительностью к другим антагонистам 5HT<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 риском 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 водноэлектролитного баланса, или уменьшение частоты сердечных сокращений
- У пациентов с подострой кишечной непроходимостью

### **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 нёба у детей, матери которых получали ондансетрон в I триместре беременности. Что касается пороков сердца, результаты эпидемиологических исследований были противоречивы.

Исследования влияния препарата на репродуктивную функцию у крыс и кроликов не показали признаков негативного воздействия на плод.

Однако, противопоказано применять ондансетрон во время беременности.

#### Клинические данные

В ходе одного когортного исследования, включавшего 88467 случаев применения ондансетрона во время беременности, было показано повышение риска расщелин губы и нёба (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 расщелин губы и нёба и пороков сердца.

В одном исследовании типа случай-контроль с использованием популяционных реестров врожденных пороков развития, включающем 23200 случаев в двух наборах данных, в одном наборе данных было продемонстрировано повышение риска расщелин нёба, тогда как во втором наборе данных такое повышение риска отсутствовало. В этом исследовании не было выявлено повышенного риска пороков сердца.

В ходе второго когортного исследования, включавшего 3733 случая применения ондансетрона во время беременности, было показано повышение риска дефектов межжелудочковой перегородки (скорректированный ОР 1,7 (95 % ДИ 1,0–2,9)) при отсутствии статистически значимого повышения риска развития пороков сердца в целом.

#### *Грудное вскармливание*

##### Краткая характеристика риска

Не установлено, проникает ли препарат Ондансетрон-ЛЭНС® в грудное молоко человека. Отсутствуют данные о влиянии препарата Ондансетрон-ЛЭНС® 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-ЛЭНС® следует проводить тест на беременность.

##### Контрацепция

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

##### Фертильность

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС® не оказывает влияния на фертильность.

## **Способ применения и дозы**

### 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.

#### *Взрослые*

Рекомендуемая доза составляет 8 мг внутривенно или внутримышечно непосредственно перед началом химио- или лучевой терапии.

При высокоэметогенной химиотерапии максимальная начальная доза ондансетрона должна составлять 16 мг в виде 15-минутной инфузии. Однократная внутривенная доза препарата Ондансетрон-ЛЭНС® не должна превышать 16 мг. Эффективность ондансетрона при высокоэметогенной химиотерапии можно повысить путем однократного внутривенного введения дексаметазона натрия фосфата в дозе 20 мг перед проведением химиотерапии.

При внутривенном введении в дозах, превышающих 8 мг, но не более максимальной 16 мг, перед применением препарат Ондансетрон-ЛЭНС® 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 мин. При введении ондансетрона в дозах, не превышающих 8 мг, разведения не требуется; в таком случае препарат можно вводить медленно внутримышечно или внутривенно в течение не менее 30 сек. После введения первой дозы ондансетрона можно вводить 2 дополнительные дозы внутримышечно или внутривенно по 8 мг с интервалом в 2–4 ч, либо обеспечить непрерывную инфузию со скоростью 1 мг/ч в течение не более 24 ч.

Для лечения отсроченной или затяжной рвоты спустя первые 24 ч рекомендован прием препарата Ондансетрон-ЛЭНС® в лекарственных формах для перорального применения.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

У пациентов в возрасте от 65 до 74 лет после первой дозы ондансетрона 8 мг или 16 мг в виде 15-минутной инфузии можно вводить 2 дополнительные дозы (не ранее, чем через 4 ч) по 8 мг в виде 15-минутной инфузии.

У пациентов в возрасте 75 лет и старше первая внутривенная 15-минутная инфузия не

должна превышать 8 мг. После введения первой дозы 8 мг можно вводить 2 дополнительные дозы в виде 15-минутной инфузии (не ранее, чем через 4 ч) 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 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 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 у детей (в возрасте от 6 месяцев до 18 лет)

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

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

#### *Расчет дозы на основании площади поверхности тела*

Ондансетрон следует назначать в виде однократной внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м<sup>2</sup> (не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим пероральным приемом (например, в лекарственной форме «сироп») через 12 ч. Прием препарата 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 с 6 мес до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Площадь поверхности тела	День 1	День 2–6
$< 0,6 \text{ м}^2$	5 мг/м <sup>2</sup> внутривенно, затем 2 мг ондансетрона (2,5 мл сиропа) через 12 ч	2 мг ондансетрона (2,5 мл сиропа) каждые 12 ч
$\geq 0,6 \text{ м}^2$ и $\leq 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м <sup>2</sup> внутривенно, затем 5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) через 12 ч	5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч
$> 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м <sup>2</sup> внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 10 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (8 мг ондансетрона) через 12 ч	10 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (8 мг ондансетрона) каждые 12 ч

Расчет дозы на основании массы

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС<sup>®</sup>, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, следует вводить однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии в дозе 0,15 мг/кг. Доза при внутривенном введении не должна превышать 8 мг. В первый день 2 дополнительные дозы могут вводиться с интервалом в 4 часа с последующим приемом ондансетрона перорально через 12 ч. Пероральный прием препарата ондансетрона может продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии. При применении препарата у пациентов данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

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

Масса тела	День 1	День 2–6
$\leq 10 \text{ кг}$	до 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно, каждые 4 ч	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 ч

> 10 кг	до 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно, каждые 4 ч	5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч
---------	--	--

### Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей

#### *Взрослые*

Для профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется однократная внутримышечная или медленная внутривенная инъекция препарата ондансетрона в дозе 4 мг во время вводного наркоза. Для лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде ондансетрон вводится однократно в дозе 4 мг внутримышечно или медленно внутривенно.

#### *Дети и подростки (в возрасте с 1 мес до 18 лет)*

Для профилактики и лечения 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 внутривенной инъекции (не менее 30 сек) до, во время или после вводного наркоза или после операции.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

Имеется ограниченный опыт применения ондансетрона для профилактики и лечения 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.

### Указания по применению

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС<sup>®</sup>, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, нельзя применять в одном шприце или инфузионном пакете с другими препаратами.

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС<sup>®</sup>, раствор для внутривенного и внутримышечного введения, следует смешивать с рекомендуемыми инфузионными растворами (см. подраздел «Совместимость с инфузионными растворами»).

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС<sup>®</sup>, раствор для внутривенного и внутримышечного введения должен быть использован или разбавлен непосредственно после вскрытия флакона. Любой объем оставшегося раствора должен быть утилизирован.

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС<sup>®</sup>, раствор для внутривенного и внутримышечного введения не следует обрабатывать в автоклаве.

Проведенные исследования совместимости с использованием инфузионных пакетов из поливинилхлорида и систем для введения из поливинилхлорида показали, что стабильность обеспечивается за счет использования инфузионных пакетов из полиэтилена или стеклянных флаконов типа I.

Подтверждена стабильность разведенного препарата Ондансетрон-ЛЭНС<sup>®</sup> в инфузионном растворе натрия хлорида 0,9 % или декстрозы 5 % в шприцах из полипропилена. Поэтому можно сделать вывод о стабильности в шприцах из полипропилена препарата Ондансетрон-ЛЭНС<sup>®</sup>, разбавленного совместимыми инфузионными растворами.

В соответствии с требованиями надлежащей фармацевтической практики растворы для внутривенного введения следует готовить непосредственно перед введением в соответствующих асептических условиях.

### Совместимость с инфузионными растворами

Для разведения инъекционного раствора ондансетрона могут применяться следующие растворы:

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

### *Совместимость с другими препаратами*

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС<sup>®</sup> может быть введен в виде инфузии со скоростью 1 мг/ч из инфузионного пакета или шприцевого насоса.

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС<sup>®</sup> может вводиться через Y-порт в концентрации

ондансетрона от 16 до 160 мкг/мл (например, 8 мг/500 мл и 8 мг/50 мл, соответственно) одновременно с препаратами: цисплатин, фторурацил, карбоплатин, этопозид, цефтазидим, циклофосфамид, доксорубин, дексаметазон, описанными ниже.

Цисплатин	В концентрации до 0,48 мг/мл (например, 240 мг в 500 мл) при введении в течение от 1 до 8 ч.
Фторурацил	В концентрации до 0,8 мг/мл (например, 2,4 г в 3 л или 400 мг в 500 мл) при введении со скоростью не менее 20 мл/ч (500 мл за 24 ч). Более высокие концентрации фторурацила могут вызвать выпадение ондансетрона в осадок. Фторурацил для инфузий может содержать до 0,045 % магния хлорида дополнительно к другим вспомогательным веществам, по которым установлена совместимость.
Карбоплатин	Концентрации в диапазоне от 0,18 мг/мл до 9,9 мг/мл (например, от 90 мг в 500 мл до 990 мг в 100 мл) при введении в течение от 10 мин до 1 ч.
Этопозид	Концентрации в диапазоне от 0,144 мг/мл до 0,25 мг/мл (например, от 72 мг в 500 мл до 250 мг в 1 л) при введении в течение от 30 мин до 1 ч.
Цефтазидим	Дозы в диапазоне от 250 мг до 2000 мг, восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (например, 2,5 мл на 250 мг и 10 мл на 2 г цефтазидима) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.
Циклофосфамид	Дозы в диапазоне от 100 мг до 1 г восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (5 мл на 100 мг циклофосфамида) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.
Доксорубин	Дозы в диапазоне от 10 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 внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.

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

### Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ , включая отдельные случаи).

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.

#### Частота встречаемости нежелательных реакций

<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко:	реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек), в ряде случаев тяжелой степени, включая анафилаксию
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
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
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Редко:	преходящие расстройства зрения (например, затуманенное зрение), главным образом, во время внутривенного введения
Очень редко:	транзиторная слепота, главным образом, во время внутривенного введения  Большинство случаев слепоты благополучно разрешились в течение 20 мин. Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
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
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто:	чувство жара или «приливы»
Нечасто:	снижение артериального давления
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто:	икота
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто:	запор
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто:	бессимптомное повышение активности «печеночных» ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ) (наблюдалось в основном у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень редко:	токсическая кожная сыпь, включая токсический эпидермальный некролиз

<i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i>	
Часто:	местные реакции при внутривенном введении – жжение в месте введения

## **Передозировка**

### *Симптомы*

В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетроном.

В большинстве случаев симптомы передозировки были схожи с нежелательными явлениями, о которых сообщалось в отношении пациентов, получающих рекомендованные дозы (см. раздел «Побочное действие»).

Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ в случае передозировки препаратом Ондансетрон-ЛЭНС®.

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

### *Лечение*

Специфического антидота для ондансетрона нет, поэтому при подозрении на передозировку рекомендуется проводить соответствующую симптоматическую и поддерживающую терапию.

Дальнейшее лечение следует проводить исходя из клинической ситуации либо в соответствии с рекомендациями Национального токсикологического центра при наличии такового.

Не рекомендуется применение ипекакуаны для лечения передозировки ондансетроном, 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, обычно применяемых в комбинации с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепамом, фуросемидом, трамадолом или пропופолом. 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 нарушение 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.

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

Установлено, что 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»).

#### *Трамадол*

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

#### *Фармацевтическая совместимость с другими лекарственными средствами*

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС® в концентрации от 16 мкг/мл до 160 мкг/мл (от 8 мг/500 мл до 8 мг/50 мл соответственно) фармацевтически совместим и может вводиться через Y-образный инжектор внутривенно капельно совместно со следующими лекарственными средствами:

- цисплатин (в концентрации до 0,48 мг/мл) в течение 1–8 ч;
- фторурацил (в концентрации до 0,8 мг/мл со скоростью 20 мл/ч – более высокие концентрации фторурацила могут вызвать выпадение ондансетрона в осадок);
- карбоплатин (в концентрации 0,18–9,9 мг/мл) в течение 10–60 мин;
- этопозид (в концентрации 0,144–0,25 мг/мл в течение 30–60 мин);
- цефтазидим (в дозе 0,25–2,0 г в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 мин);



- циклофосфамид (в дозе 0,1–1,0 г в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 мин);
- доксорубин (в дозе 10–100 мг в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 мин);
- дексаметазон: возможно внутривенное введение 20 мг дексаметазона медленно, в течение 2–5 мин. Лекарственные средства можно вводить через одну капельницу, при этом в растворе концентрации дексаметазона могут составлять от 32 мкг до 2,5 мг/мл, ондансетрона от 8 мкг до 1 мг/мл.

### **Особые указания**

Есть сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к другим селективным антагонистам 5HT<sub>3</sub>-рецепторов. Поскольку известно, что ондансетрон увеличивает время прохождения содержимого по толстому кишечнику, в случае применения препарата у пациентов с симптомами подострой кишечной непроходимости необходимо регулярное наблюдение. Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получающих ондансетрон. Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипوماгниемию. 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 за состоянием пациента.

#### *Фармацевтические меры предосторожности*

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС® не следует вводить в одном шприце или в одном инфузионном растворе с другими лекарственными средствами, за исключением лекарственных средств, указанных в разделах «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

Инфузионный раствор должен быть приготовлен непосредственно перед применением. В случае необходимости готовый инфузионный раствор может храниться до использования максимально в течение 24 ч при температуре 2–8 °С при обычной освещенности.

Во время проведения инфузии защиты от света не требуется; разведенный инъекционный раствор сохраняет свою стабильность как минимум в течение 24 ч при естественном свете или нормальном освещении.

### **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 во флаконы бесцветного стекла I гидролитического класса, герметично закупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмопластиковыми колпачками.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5 или 10 флаконов препарата вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 50, 85, 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

### **Условия хранения**

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес производства: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

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

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес принятия претензий: Россия, 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд, д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Е-mail: [info@veropharm.ru](mailto:info@veropharm.ru)

<https://veropharm.ru>