

МНН

Ондансетрон

Лекарственная форма

раствор для внутривенного введения

Химическое название

(±) 1, 2, 3, 9 - тетрагидро - 9 - метил - 3[(2 - метил - 1Н - имидазол - 1 - ил) - метил] - 4Н - карбазол - 4 - он (в виде гидрохлорида моногидрата или дигидрата)

Фармакологическое действие

Противорвотное средство. ЛС для цитостатической химиотерапии и радиотерапии могут вызывать повышение уровня серотонина, который путем активации вагусных афферентных волокон, содержащих 5-НТЗ-рецепторы, вызывают рвотный рефлекс. Селективно блокирует серотониновые 5-НТЗ-рецепторы нейронов центральной и периферической нервной системы - окончания n.vagus в кишечнике и в центрах ЦНС (преимущественно дно VI желудочка), регулирующих осуществление рвотных рефлексов. Не нарушает координации движений, не вызывает седативного эффекта и снижения работоспособности. Обладает анксиолитической активностью. Не изменяет концентрацию пролактина в плазме.

Фармакокинетика

После приема внутрь ТСмах - 1.5 ч.

После ректального введения 16 мг ондансетрон определяется в плазме через 15-60 мин. Концентрация активного вещества увеличивается линейно, ТСмах достигается примерно через 6 ч и составляет 20-30 нг/мл. Снижение концентрации в плазме происходит с меньшей скоростью, чем после приема внутрь (вследствие продолжающегося всасывания). Абсолютная биодоступность при ректальном введении составляет приблизительно 60% и не зависит от пола.

После в/м введения ТСмах - 10 мин.

Объем распределения как после приема внутрь, так и после парентерального введения составляет 140 л.

Связь с белками плазмы - 70-76%.

Метаболизируется в печени с участием микросомальных ферментов (цитохром CYP2D6).

Как после приема внутрь, так и после парентерального введения T1/2 составляет 3 ч. После ректального введения T1/2 определяется скоростью всасывания ондансетрона, а не

системным клиренсом и составляет приблизительно 6 ч.

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

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном введении.

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

У пациентов с выраженными нарушениями функции печени $T_{1/2}$ - 15-20 ч.

$T_{1/2}$ ондансетрона не зависит от способа введения.

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

Показания к применению

Тошнота и рвота, вызванные проведением цитотоксичной химио- или радиотерапии; послеоперационная тошнота и рвота - профилактика и лечение.

Симптоматическое лечение алкогольного абстинентного синдрома легкой и средней степени тяжести (только Латран).

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации.
С осторожностью

Детский возраст (до 2 лет - отсутствие достаточного опыта).

Режим дозирования

Выбор режима дозирования определяется выраженностью эметогенного действия проводимой противоопухолевой терапии.

Для взрослых суточная доза составляет 8-32 мг/сут, рекомендуются следующие режимы.

При умеренной выраженности эметогенного действия химиотерапии или радиотерапии - 8 мг в/в струйно медленно или в/м, непосредственно перед началом терапии.

При значительной выраженности эметогенного действия химиотерапии: вводят в/в струйно медленно 8 мг непосредственно перед началом химиотерапии, а затем в/в струйно - по 8 мг каждые 2-4 ч;

либо в/в капельно непрерывно со скоростью 1 мг/ч в течение 24 ч;

либо капельно непосредственно перед началом химиотерапии в дозе 16-32 мг, разведенных в 50-100 мл соответствующего инфузионного раствора, в течение 15 мин.

Эффективность одансетрона может быть увеличена путем разового в/в введения ГКС (например 20 мг дексаметазона) до начала химиотерапии.

Для предупреждения отсроченной рвоты, возникающей через 24 ч от начала химио- или радиотерапии, - как при сильной, так и умеренной выраженности эметогенного действия проводимой терапии рекомендуется прием препарата в виде таблеток.

Для приема внутрь: взрослым, для профилактики тошноты и рвоты на фоне химио- или радиотерапии ондансетрон назначают по 8 мг за 1-2 ч до начала проведения противоопухолевой терапии с последующим приемом еще 8 мг внутрь через 12 ч. Для профилактики поздней (через 24 ч) или длительной рвоты следует продолжить прием по 8 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней после окончания курса противоопухолевой терапии. Для усиления эффекта разовая доза может быть увеличена до 24 мг и назначена одновременно с 12 мг дексаметазона фосфата (в форме натриевой соли) за 1-2 ч до начала проведения химиотерапии.

Детям старше 2 лет: в/в в дозе 5 мг/кв.м поверхности тела непосредственно перед химиотерапией с последующим приемом внутрь в дозе 4 мг через 12 ч. После окончания курса химиотерапии необходимо продолжать прием ондансетрона в дозе 4 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней.

Предупреждение послеоперационной тошноты и рвоты:

Взрослым вводят в период вводной общей анестезии в/м или в/в (медленно) в дозе 4 мг.

Для лечения возникшей тошноты и рвоты рекомендуется в/м или в/в медленное введение 4 мг препарата.

В/м в один тот же участок тела ондансетрон может быть введен в дозе, не превышающей 4 мг.

Детям для предотвращения послеоперационной тошноты и рвоты ондансетрон применяется исключительно парентерально, в разовой дозе 0.1 мг/кг (максимально до 4 мг) медленно в/в до или после анестезии.

Для лечения развившейся послеоперационной тошноты и рвоты у детей рекомендуется

медленное в/в введение разовой дозы препарата 0.1 мг/кг (максимально до 4 мг).

В отношении предотвращения и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у детей в возрасте до 2 лет достаточного опыта нет.

При поражении почек и у пожилых больных коррекции обычной суточной дозы и частоты введения препарата не требуется.

При поражении печени в значительной степени снижается клиренс ондансетрона, увеличивается T_{1/2} его из плазмы и требуется снижение дозы до 8 мг/сут.

Побочное действие

Аллергические реакции: крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек, анафилаксия.

Местные реакции: гиперемия, боль, жжение в месте введения.

Со стороны пищеварительной системы: икота, сухость во рту, запор или диарея, иногда бессимптомное преходящее повышение активности аминотрансфераз в сыворотке крови.

Со стороны ССС: боли в грудной клетке, в ряде случаев с депрессией S-T, аритмия, брадикардия, снижение АД.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, спонтанные двигательные расстройства и судороги.

Прочие: "прилив" крови к коже лица, чувство жара, временное нарушение остроты зрения, гипокалиемия, гиперкреатининемия.

Взаимодействие

Требуется осторожность при совместном применении:

с индукторами цитохрома CYP2D6 и CYP3A - барбитураты, карбамазепин, каризопродол, глутетимид, гризеофульвин, динитрогена оксид, папаверин, фенилбутазон, фенитоин (вероятно, и др. гидантоины), рифампицин, толбутамид;

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

Ондансетрон в концентрации 16-160 мкг/мл фармацевтически совместим и может вводиться через Y-образный инжектор в/в капельно совместно со следующими ЛС:

цисплатин (в концентрации до 0.48 мг/мл) в течение 1-8 ч;

5-фторурацил (в концентрации до 0.8 мг/мл со скоростью 20 мл/ч - более высокие концентрации могут вызвать преципитацию ондансетрона);

карбоплатин (в концентрации 0.18-9.9 мг/мл в течение 10-60 мин);

этопозид (в концентрации 0.14-0.25 мг/мл в течение 30-60 мин);

цефтазидим (в дозе 0.25-2 г, в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин);

циклофосфамид (в дозе от 0.1-1 г, в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин);

доксорубин (в дозе 10-100 мг, в виде в/в болюсной инъекции в течение 5 мин);

дексаметазон: возможно в/в введение 20 мг дексаметазона натрия фосфата медленно, в течение 2-5 мин. ЛС можно вводить через одну капельницу, при этом в растворе концентрации дексаметазона натрия фосфата могут составлять от 32 до 2500 мкг/мл, ондансетрона - от 8 до 100 мкг/мл.

Особые указания

Пациенты, имевшие ранее аллергические реакции на др. селективные блокаторы 5-HT₃-рецепторов, имеют повышенный риск их развития на фоне ондансетрона.

Ондансетрон может замедлять моторику толстого кишечника, в связи с чем его назначение больным с признаками непроходимости кишечника требует особого наблюдения.

Инфузионный раствор готовят непосредственно перед использованием. В случае необходимости он может храниться в течение 24 ч при температуре 2-8 град.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.

Для приготовления инфузионного раствора могут применяться: 0.9% раствор NaCl, 5% раствор декстрозы, 10% раствор маннитола, раствор Рингера, 0.3% раствор KCl и 0.9% раствор NaCl, раствор 0.3% KCl и 5% декстрозы.

Лингвальные таблетки содержат аспартам, это необходимо учитывать при назначении больным фенилкетонурией.