

Состав

действующее вещество: ондансетрон;

1мл сиропа содержит: ондансетрона гидрохлорида дигидрат - 1 мг, что эквивалентно ондансетрону - 0,8 мг;

5 мл сиропа содержит: ондансетрона 4 мг (в форме гидрохлорида дигидрата);

Вспомогательные вещества: кислота лимонная; натрия цитрат дигидрат; натрия бензоат (Е 211); сорбита раствор 70% (Е 420); ароматизатор клубничный; вода очищенная.

Лекарственная форма

Сироп.

Основные физико-химические свойства: прозрачная, бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Противорвотные средства и препараты, устраняющие тошноту. Антагонисты рецепторов серотонина (5HT₃). Код АТХ А04А А01.

Фармакодинамика

Ондансетрон – сильнодействующий высокоселективный антагонист 5HT₃ (серотониновых) рецепторов. Препарат предупреждает или устраняет тошноту и рвоту, вызванную цитотоксической химиотерапией и/или лучевой терапией, а также послеоперационные тошноту и рвоту. Механизм действия ондансетрона до конца не выяснен. При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов в тонком кишечнике происходит высвобождение серотонина (5HT) и возбуждение окончаний афферентных волокон блуждающего нерва путем активации 5HT₃-рецепторов, что запускает периферический механизм реализации рвотного рефлекс. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекс. Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызвать выброс 5HT в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema), и это может запустить центральный механизм рвотного рефлекс. Таким образом, подавление ондансетроном химио- и радиоиндуцированных тошноты и рвоты, вероятно, осуществляется благодаря антагонистическому воздействию на 5HT₃-рецепторы нейронов, расположенных как на периферии, так и в центральной нервной системе. Ондансетрон не влияет

на концентрацию пролактина в плазме крови. Препарат уменьшает психомоторной активности пациента и не оказывает седативного эффекта.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном применении.

Абсорбция.

Ондансетрон полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь и подвергается метаболизму при «первом прохождении» через печень. Максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 1,5 часа после приема. При применении препарата Зетрон внутрь в дозах свыше 8 мг содержание ондансетрона в крови увеличивается непропорционально, поскольку в таком случае может уменьшаться его метаболизм при «первом прохождении» через печень. Средняя биодоступность у здоровых добровольцев мужского пола после приема одной таблетки 8 мг составляла примерно 55-60 %. Биодоступность несколько увеличивается при одновременном приеме препарата с пищей, но не изменяется при приеме с антацидами.

Распределение.

Ондансетрон имеет умеренную степень связывания с белками плазмы крови (70-76%). Распределение ондансетрона одинаковое при приеме внутрь, внутримышечном и внутривенном введении у взрослых, подобно объему распределения в состоянии равновесия.

Метаболизм.

Ондансетрон метаболизируется, главным образом, в печени с участием нескольких ферментных систем. Отсутствие изофермента CYP2D6 (полиморфизм спартеино - дебризохинового типа) не влияет на фармакокинетику ондансетрона.

Выведение.

Ондансетрон выводится из системного кровотока в основном посредством метаболизма в печени. Менее 5% абсорбированной дозы выводится в неизмененном виде почками. Распределение ондансетрона при приеме внутрь, внутримышечном или внутривенном введении подобен периода полувыведения и составляет около 3 часов.

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.

Различия в фармакокинетических параметрах частично объясняются более высоким процентным содержанием жидкости в организме у новорожденных и грудных детей и более высоким объемом распределения у детей в возрасте от 1 до 4 месяцев.

У детей в возрасте от 3 до 12 лет абсолютные значения клиренса и объема распределения ондансетрона были снижены по сравнению со значениями у взрослых. Оба параметра повышались линейно в зависимости от массы тела, у пациентов в возрасте до 12 лет эти значения приближались к показателям у взрослых.

При коррекции показателей клиренса и объема распределения в зависимости от массы тела эти параметры были приближены в разных возрастных группах. Расчет дозы с учетом массы тела компенсирует возрастные изменения и системную экспозицию ондансетрона у детей.

По результатам проведенного исследования, площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) после приема внутрь и внутривенного введения детям и подросткам была подобной таковой у взрослых, за исключением грудных детей в возрасте от 1 до 4 месяцев. Объем распределения зависел от возраста и был ниже у взрослых по сравнению с показателями у детей.

Пациенты пожилого возраста.

Предполагается более выраженное влияние на интервал QTcF у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, чем у пациентов младшего возраста.

Пациенты с нарушением функции почек.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-60 мл/мин) системный клиренс и объем распределения понижается после внутривенного введения ондансетрона, что приводит к небольшому клинически незначущего, увеличению периода полувыведения (5,4 часа). Исследования с участием пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, которые нуждаются

в регулярном гемодиализе, не показали изменения фармакокинетики ондансетрона после его внутривенного введения.

Пациенты с нарушением функции печени.

У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени резко снижается системный клиренс ондансетрона с увеличением периода полувыведения до 15-32 часов, и биодоступность при приеме внутрь достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма.

Показания

Тошнота и рвота, вызванные химиотерапией и лучевой терапией.

Профилактика послеоперационных тошноты и рвоты.

Для лечения послеоперационных тошноты и рвоты применять Зетрон, раствор для инъекций.

Противопоказания

Гиперчувствительность к любому компоненту препарата.

Применение ондансетрона вместе с апоморфина гидрохлорид противопоказано, поскольку наблюдались случаи сильной артериальной гипотензии и потери сознания во время совместного применения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Ондансетрон не ускоряет и не тормозит метаболизм других препаратов при одновременном применении. Специальные исследования показали, что ондансетрон не взаимодействует с алкоголем, темазепамом, Фуросемидом, алфентанилом, трамадолом, морфином, лигнокаином, тиопенталом или пропофолом. Ондансетрон метаболизируется различными ферментами цитохрома P450 печени: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. Благодаря разнообразию ферментов метаболизма ондансетрона торможение или уменьшение активности одного из них (например, генетический дефицит CYP2D6) в обычных условиях компенсируется другими ферментами и не будет иметь влияния на общий клиренс креатинина или такое влияние будет незначительным.

С осторожностью следует применять ондансетрон вместе с лекарственными средствами, которые удлиняют интервал QT и/или вызывают нарушения электролитного баланса (см. раздел «Особенности применения»).

Апоморфин

Применение ондансетрона вместе с апоморфина гидрохлоридом противопоказано, поскольку наблюдались случаи сильной артериальной гипотензии и потери сознания во время совместного применения.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин

У пациентов, которые лечатся потенциальными индукторами CYP3A4 (например фенитоином, карбамазепином и рифампицином), клиренс ондансетрона увеличивается и его концентрация в крови уменьшается.

Трамадол

По данным небольшого количества клинических исследований, ондансетрон может уменьшать анальгетический эффект трамадола.

Применение Зетрона с другими лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, может вызвать дополнительное удлинение этого интервала. Совместное применение ондансетрона с кардиотоксичными лекарственными средствами (например антрациклинами) увеличивает риск возникновения аритмий (см. раздел «Особенности применения»).

Особенности применения

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

Ондансетрон в дозозависимой форме удлиняет интервал QT (см. раздел «фармакологические свойства»). По данным постмаркетингового наблюдения, были случаи дрожания / мерцания желудочков (torsade de pointes) при применении ондансетрона. Следует избегать применения ондансетрона пациентами с врожденным синдромом удлинения QT. Ондансетрон следует применять с осторожностью для лечения пациентов, которые имеют или в 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.

Поскольку ондансетрон ослабляет перистальтику кишечника, требуется тщательное наблюдение за пациентами с признаками непроходимости

кишечника во время применения Зетрона.

У пациентов, которым проводится хирургическое вмешательство в адено tonsиллярной области, применение ондансетрона для профилактики тошноты и рвоты может маскировать возникновения кровотечения. Поэтому такие больные нуждаются в тщательном надзоре после применения ондансетрона.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Безопасность применения Зетрона в период беременности для человека 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, Зетрон не рекомендуется применять в период беременности.

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

Способ применения и дозы

Тошнота и рвота при химиотерапии или лучевой терапии.

Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии.

Взрослые

8 мг ондансетрона (10 мл сиропа) за 1-2 ч до начала проведения химиотерапии или лучевой терапии с последующим приемом 8 мг каждые 12 часов в течение не более 5 дней. При высокоэметогенной химиотерапии разовая доза составляет 24 мг (30 мл сиропа) одновременно с дексаметазоном внутрь в дозе 12 мг за 1-2 ч до начала проведения химиотерапии.

Для профилактики отсроченной или длительного рвота после первых 24 часов рекомендуется применение сиропа Зетрон в дозе 8 мг (10 мл) 2 раза в сутки в течение не более 5 дней.

Дети в возрасте от 6 месяцев

Тошнота и рвота вызваны химиотерапией.

Доза препарата Зетрон для детей в возрасте от 6 месяцев до 17 лет рассчитывается по площади поверхности или по массе тела.

По площади поверхности тела

Непосредственно перед химиотерапией назначают ондансетрон (раствор для инъекций) в виде однократной внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м², внутривенная доза не должна превышать 8 мг. Общая суточная доза ондансетрона не должна превышать 32 мг. Пероральное применение ондансетрона начинают через 12 часов и продолжают до 5 дней.

Таблица 1

Площадь поверхности тела	День 1	День 2-6
< 0,6 м ²	5 мг/м ² внутривенно, затем 2,5 мл сиропа (2 мг) через 12 часов	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 часов
≥ 0,6 м ² и ≤ 1,2 м ²	5 мг/м ² внутривенно, затем 5 мл сиропа (4 мг) через 12 часов	5 мл сиропа (4 мг ондансетрона) каждые 12 часов
> 1,2 м ²	5 мг/м ² внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 10 мл сиропа (8 мг) через 12 часов	10 мл сиропа (8 мг ондансетрона) каждые 12 часов

По массе тела

Непосредственно перед химиотерапией назначают ондансетрон (раствор для инъекций) в виде однократной внутривенной инъекции в дозе 0,15 мг/кг массы тела; внутривенная доза не должна превышать 8 мг. В дальнейшем возможно введение двух внутривенных инъекций с интервалом 4 часа. Общая суточная доза ондансетрона не должна превышать 32 мг. Пероральное применение начинают через 12 часов и продолжают до 5 дней.

Таблица 2

Масса тела	День 1	День 2-6
≤ 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 часа внутривенно	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 часов
> 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 часа внутривенно	5 мл сиропа (4 мг ондансетрона) каждые 12 часов

Пациенты пожилого возраста

Корректировать дозу или частоту применения препарата Зетрон для пациентов пожилого возраста не нужно.

Пациенты с нарушением функции почек

Корректировать суточную дозу, частоту применения или путь введения ондансетрона не нужно.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени клиренс ондансетрона существенно снижен, период полувыведения увеличен. Для таких пациентов суточная доза препарата не должна превышать 8 мг (10 мг сиропа).

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина / дебризохина

У пациентов с медленным метаболизмом спартеина / дебризохина период полувыведения ондансетрона не меняется. Следовательно, при повторном введении таким пациентам ондансетрона его концентрация в плазме крови не

будет отличаться от таковой у общей популяции. Поэтому коррекции суточной дозы или частоты применения ондансетрона в этом случае не требуется.

Тошнота и рвота в послеоперационном периоде

Взрослые

Для предотвращения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется прием 16 мг препарата Зетрону (20 мл сиропа) внутрь за 1 ч до проведения анестезии. Для купирования послеоперационной тошноты и рвоты применяется препарат Зетрон в форме раствора для инъекций.

Дети в возрасте от 6 месяцев до 17 лет

При этом показании рекомендуется применять ондансетрон в виде раствора для инъекций.

Пациенты пожилого возраста

Существует ограниченный опыт применения ондансетрона для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов пожилого возраста, однако ондансетрон хорошо переносился пациентами в возрасте от 65 лет, которые получали химиотерапию.

Пациенты с нарушением функции почек

Корректировать суточную дозу, частоту применения или пути введения ондансетрона не нужно.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени клиренс ондансетрона существенно снижен, период полувыведения увеличен. Суточная доза препарата не должна превышать 8 мг (10 мг сиропа).

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина / дебризохина

У пациентов с медленным метаболизмом спартеина дебризохина период полувыведения ондансетрона не меняется. Следовательно, при повторном введении таким пациентам ондансетрона его концентрация в плазме не будет отличаться от таковой у общей популяции. Поэтому коррекции суточной дозы или частоты применения ондансетрона в этом случае не требуется.

Дети

Препарат предназначен для применения детям в возрасте от 6 месяцев (при химиотерапии).

Отсутствуют данные исследований применения перорального ондансетрона детям для профилактики и лечения послеоперационных тошноты и рвоты. Детям в возрасте от 1 месяца в таком случае следует рассматривать инъекционные формы препарата.

Передозировка

Данных о передозировке ондансетрона недостаточно. В большинстве случаев симптомы похожи на те, что описаны у пациентов, которым вводили рекомендуемые дозы (см. раздел «Побочные реакции»). Ондансетрон удлиняет интервал QT в дозозависимой форме. В случае передозировки рекомендуется проведение ЭКГ-мониторинга.

При передозировке наблюдались такие проявления, как зрительные расстройства, запор тяжелой степени, артериальная гипотензия, вазовагальные проявления с транзиторной AV блокадой II степени. Во всех случаях эти явления полностью проходили.

Специфического антидота не существует, поэтому в случае передозировки необходимо применять симптоматическую и поддерживающие терапию.

Применение ипекакуаны для лечения передозировки ондансетрона не рекомендуется, поскольку ее действие не может проявиться из-за антиэметического влияния ондансетрона.

Побочные реакции

Побочные реакции, информация о которых приведена ниже, классифицированы по органам и системам и по частоте ее возникновения. По частоте возникновения распределены на такие категории: 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 ($< 1/10000$).

Со стороны иммунной системы: редко: реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек), в ряде случаев тяжелой степени, включая анафилаксию.

Со стороны нервной системы: очень часто: головная боль;

нечасто: судороги, двигательные расстройства, включая экстрапирамидные симптомы, такие как дистония, окулогирный криз (судороги взора) и дискинезия без стойких клинических последствий.

Со стороны органов зрения: редко: расстройства зрения, которые проходят (затуманенное зрение), главным образом, во время внутривенного введения ондансетрона, транзиторная слепота, главным образом во время внутривенного введения;

очень редко: в большинстве случаев слепота проходила в течение 20 мин. Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто: аритмия, боль в грудной клетке, которая сопровождается или не сопровождается снижением сегмента ST, брадикардия;

редко: удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию по типу «пируэт»).

Со стороны сосудов: часто: ощущение жара или приливы;

нечасто: снижение артериального давления.

Со стороны дыхательной системы: нечасто: икота.

Со стороны пищеварительного тракта: часто: запор.

Со стороны гепатобилиарной системы: нечасто: бессимптомное повышение активности печеночных ферментов (АЛТ и АСТ) (в основном, наблюдалось у пациентов, которым назначали химиотерапию цисплатином).

Со стороны кожи и подкожной клетки: очень редко: токсическая кожная сыпь, включая токсический эпидермальный некролиз.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Флаконы по 50 мл, 1 флакон с мерной ложкой в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

РАФАРМ С.А..

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Тэси Пуси-Хатзи Агиу Лука, Пеания (Аттика), индекс 19002, п/с 37, Греция.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).