МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗОФРАН® / ZOFRAN®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Зофран® / Zofran®.

Международное непатентованное или химическое наименование: ондансетрон / ondansetron.

Лекарственная форма: таблетки для рассасывания.

СОСТАВ

Каждая таблетка содержит:

Наименование компонентов	**Количество, мг/таблетка**	
	4 мг	**8 мг**
Действующее вещество		
Ондансетрон	4,00	8,00
Вспомогательные вещества		
Желатин	5,00	10,00
Маннитол	3,75	7,50
Аспартам	0,625	1,25
Метилпарагидрокси-бензоат натрия	0,056	0,11
Пропилпарагидрокси-бензоат натрия	0,0069	0,014
Ароматизатор клубничный	0,125	0,250
Масса таблетки	13,6	27,1

70064

ОПИСАНИЕ

Круглые таблетки белого цвета, выпуклые с одной стороны и плоские с другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противорвотное средство, антагонист серотониновых рецепторов.

Код АТХ: A04AA01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Ондансетрон является мощным высокоселективным антагонистом $5HT_3$-рецепторов. Механизм подавления тошноты и рвоты точно не известен. При проведении лучевой терапии и использовании цитостатических препаратов возможно высвобождение серотонина (5HT) в тонком кишечнике, вызывающего рвотный рефлекс через активацию $5HT_3$-рецепторов и возбуждение афферентных окончаний блуждающего нерва. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекса. Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызвать выброс 5HT в заднем поле дна четвертого желудочка (area postrema) и запуск центрального механизма рвотного рефлекса. Таким образом, подавление ондансетроном химио- и радиоиндуцированной тошноты и рвоты, по всей видимости, осуществляется благодаря антагонистическому воздействию на $5HT_3$-рецепторы нейронов, расположенных как на периферии, так и в центральной нервной системе.

Механизм действия препарата при купировании послеоперационной тошноты и рвоты неясен, вероятно, он аналогичен таковому при купировании химио- и радиоиндуцированной тошноты и рвоты.

Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.

Фармакокинетика

Всасывание

Ондансетрон полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте после приема внутрь и подвергается метаболизму при «первом прохождении» через печень. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 1,5 ч после приема.

В дозах свыше 8 мг его содержание в крови увеличивается непропорционально, так как при назначении высоких доз внутрь 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 связывается с белками плазмы крови в небольшой степени (70–76 %).

Распределение ондансетрона одинаково при приеме внутрь, внутримышечном и внутривенном введении. Период полувыведения составляет около 3 ч, у пожилых больных может достигать 5 ч, а при выраженной печеночной недостаточности — 15–20 ч.

Объем распределения в состоянии равновесия составляет около 140 л.

Из системного кровотока ондансетрон элиминируется, главным образом, в результате метаболизма в печени, который протекает при участии нескольких ферментных систем.

Метаболизм

Ондансетрон метаболизируется, главным образом, в печени при участии нескольких изоферментов. Отсутствие изофермента CYP2D6 (полиморфизм спартеин/дебризохинового типа) не оказывает влияния на фармакокинетику ондансетрона.

Выведение

Ондансетрон выводится из системного кровотока, в основном, посредством метаболизма в печени. Менее 5 % от введенной дозы выводится в неизмененном виде через почки.

Особые группы пациентов

Пол

Фармакокинетика ондансетрона зависит от пола пациентов. У женщин отмечаются меньший системный клиренс и объем распределения (показатели скорректированы по массе тела), чем у мужчин.

Дети и подростки (в возрасте от 2 до 17 лет)

У детей в возрасте 3–12 лет (n = 21), подвергавшихся 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 12 лет эти значения приближались к значениям у взрослых. При коррекции значений клиренса и объема распределения в зависимости от массы тела эти параметры были близки в различных возрастных группах. Расчет дозы с учетом массы тела компенсирует эти изменения и системную экспозицию ондансетрона у детей.

Был проведен популяционный фармакокинетический анализ у 428 пациентов (пациентов со злокачественными заболеваниями, пациентов хирургического профиля и здоровых добровольцев) в возрасте от 1 года до 44 лет, которым внутривенно вводился ондансетрон.

На основании проведенного анализа системная экспозиция ондансетрона (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») после приема внутрь и внутривенного введения детям и подросткам была сравнима с таковой у взрослых, за исключением грудных детей в возрасте 1–4 месяцев. Объем распределения зависел от возраста и был ниже у взрослых по сравнению со значениями у детей.

Пациенты пожилого возраста

Исследования у здоровых пожилых добровольцев продемонстрировали небольшое, ассоциированное с возрастом, увеличение биодоступности и периода полувыведения ондансетрона.

Пациенты с нарушением функции почек

Исследования препарата Зофран® в пероральной форме и форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения с участием пациентов с почечной недостаточностью показали, что изменения дозы или режима дозирования ондансетрона не требуются. С учетом высокого терапевтического индекса фармакокинетические изменения не являются клинически значимыми.

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, как следствие снижения пресистемного метаболизма, биодоступность при приеме внутрь достигает 100 %.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Предупреждение и устранение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, а также предупреждение послеоперационных тошноты и рвоты.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- одновременное применение ондансетрона с апоморфином;
- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- беременность и период кормления грудью;
- детский возраст до 2 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует соблюдать осторожность при назначении пациентам с реакцией гиперчувствительности к другим антагонистам $5HT_3$-рецепторов.

Применять с осторожностью у пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости; пациентов, получающих антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы; и пациентов со значительными электролитными нарушениями.
Назначать с осторожностью больным с риском развития или уже имеющимся удлинением интервала QT; врожденным синдромом удлиненного интервала QT; пациентам, принимающим другие лекарственные средства, которые приводят к удлинению интервала QT.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетка для рассасывания помещается на кончик языка, после растворения ее нужно проглотить.

Тошнота и рвота при цитостатической химиотерапии или лучевой терапии

Взрослые

Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии. Для взрослых суточная доза может составлять от 8 до 32 мг. Рекомендуются следующие режимы.

При умеренной эметогенной химиотерапии или лучевой терапии

8 мг ондансетрона за 1–2 ч до начала проведения основной терапии с последующим приемом еще 8 мг через 12 ч.

При высокоэметогенной химиотерапии (например, высокие дозы цисплатина)

Рекомендуемая доза составляет 24 мг одновременно с дексаметазона натрия фосфатом внутрь в дозе 12 мг за 1–2 ч до начала проведения химиотерапии.

Для профилактики поздней или длительной рвоты, возникающей через 24 часа после химио- или лучевой терапии, следует продолжить прием препарата Зофран® в дозе 8 мг два раза в сутки в течение 5 дней.

При химиотерапии у детей в возрасте от 2 до 17 лет

Доза препарата Зофран® у детей рассчитывается на основании площади поверхности или массы тела.

Расчет дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте от 2 до 17 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Площадь поверхности тела	**День 1**	**День 2–6**
< 0,6 м^2	5 мг/м^2 внутривенно плюс 2 мг сиропа по прошествии 12 ч	2 мг сиропа каждые 12 ч
≥ 0,6 м^2 и ≤ 1,2 м^2	5 мг/м^2 внутривенно плюс 4 мг сиропа по прошествии 12 ч	4 мг сиропа или одну таблетку (4 мг) каждые 12 ч
> 1,2 м^2	5 мг/м^2 внутривенно или 8 мг внутривенно плюс 8 мг сиропа по прошествии 12 ч	8 мг сиропа или одну таблетку (8 мг) каждые 12 ч

Расчет дозы на основании массы тела у детей в возрасте от 2 до 17 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Препарат Зофран® обычно вводится в виде раствора для инъекций однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии с последующим приемом сиропа внутрь через 12 ч. Прием сиропа Зофран® должен продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии.

Масса тела	**День 1**	**День 2–6**
≤ 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч	2 мг сиропа каждые 12 ч
> 10 кг	До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч	4 мг сиропа или одну таблетку (4 мг) каждые 12 ч

Тошнота и рвота в послеоперационном периоде

Взрослые

Для предотвращения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется прием 16 мг препарата Зофран® внутрь за 1 ч до проведения наркоза.

Для купирования послеоперационной тошноты и рвоты применяется препарат Зофран® в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Форма применения обусловлена состоянием пациента в послеоперационный период.

Дети в возрасте от 2 лет до 17 лет

Для предотвращения и купирования послеоперационной тошноты и рвоты у детей препарат Зофран® назначается в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Форма применения обусловлена состоянием пациента в послеоперационный период.

Пациенты пожилого возраста

Коррекции дозы ондансетрона не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы ондансетрона не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Клиренс ондансетрона существенно снижен, период полувыведения увеличен у пациентов с нарушениями функции печени умеренной и тяжелой степени.

Суточная доза препарата не должна превышать 8 мг.

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина/дебризохина

Коррекции суточной дозы или частоты приема ондансетрона не требуется.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены по системам организма и в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Частота встречаемости нежелательных явлений

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 [судорога взора] и дискинезия) при отсутствии стойких клинических последствий.

Со стороны органов зрения

Редко: преходящие расстройства зрения (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.

Со стороны сердечно-сосудистой системы

Нечасто: аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия, снижение артериального давления.

Часто: чувство жара или «приливы».

Редко: удлинение интервала QT (включая двунаправленную желудочковую тахикардию).

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: икота.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: запор.

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: бессимптомное повышение печеночных ферментов АЛТ, АСТ (в основном, наблюдалось у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время имеется мало данных о передозировке ондансетрона. В большинстве наблюдаемых случаев симптомы передозировки совпадали с нежелательными реакциями, возникающими при приеме препарата Зофран® в рекомендованных дозах.

Специфического антидота для ондансетрона нет, поэтому при подозрении на передозировку рекомендуется проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. Применение ипекакуаны для лечения передозировки не рекомендуется ввиду антиэметогенного действия ондансетрона.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, обычно назначаемых в комбинации с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с алкоголем, темазепамом, фуросемидом, трамадолом и пропофолом.

Ондансетрон метаболизируется рядом изоферментов системы цитохрома Р450 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.

Апоморфин

На основе 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 больных, получающих мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин и рифампицин), концентрация ондансентрона в крови была пониженной.

Трамадол

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Есть сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к другим селективным антагонистам $5HT_3$-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.

Редко после применения ондансетрона у пациентов были зарегистрированы транзиторные изменения ЭКГ, включая удлинение интервала QT. В пострегистрационных исследованиях были также зарегистрированы случаи двунаправленной желудочковой тахикардии.

Таблетки для рассасывания содержат аспартам, в связи с чем их следует принимать с осторожностью у пациентов с фенилкетонурией.

Таблетки из упаковки следует доставать непосредственно перед употреблением.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Препарат Зофран® 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

Таблетки для рассасывания, 4 мг, 8 мг.

По 10 таблеток в блистер из ламинированной пятислойной алюминиевой / ПВХ фольги.

1 блистер вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Аспен Бад Олдесло ГмбХ / Aspen Bad Oldesloe GmbH

Германия, 23843, г. Бад Олдесло, Индустриштрассе 32–36 / Industriestrasse 32–36, 23843 Bad Oldesloe, Germany

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

119180, г. Москва, Якиманская наб., д. 2

70064

За дополнительной информацией обращаться:

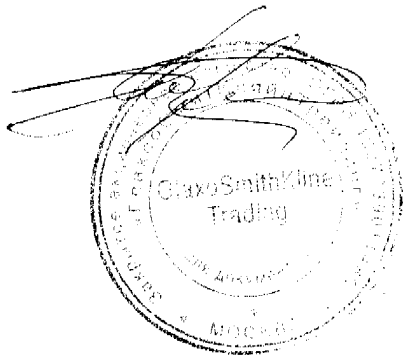
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

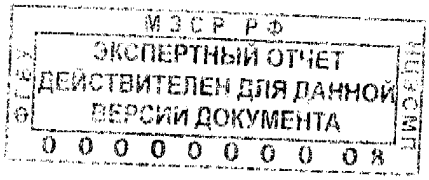
121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Эрлих Н.Е.





70064