МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ 015809/01-101212
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЗОФРАН® / ZOFRAN®

Таблетки для рассасывания, 4 мг и 8 мг

«Аспен Бад Олдесло ГмбХ», Германия

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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, по-

Старая редакция	Новая редакция
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	давление 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. **Влияние ондансетрона на интервал QTc (скорректированный QT) было оценено в ходе двойного слепого, рандомизированного, контролируемого с помощью плацебо и активного вещества (моксифлоксацина) перекрестного исследования с участием 58 здоровых добровольцев мужского и женского пола. Ондансетрон вводили внутривенно в дозах 8 мг и 32 мг в течение 15 минут. После введения наибольшей дозы в количестве 32 мг максимальное среднее (верхний предел 90 % ДИ) различие QTcF (интервал QT, скорректированный по Фридерицию) в сравнении с плацебо после исходной коррекции составило 19,6 (21,5) мс. После введения наименьшей дозы в количестве 8 мг максимальное среднее (верхний предел 90 % ДИ) различие QTcF в сравнении с плацебо после ис-**

Старая редакция	Новая редакция
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 мета-	**ходной коррекции составило 5,8 (7,8) мс. В этом исследовании результаты измерения интервала QTcF не превышали 480 мс, а увеличение интервала QTcF не превышало 60 мс.** **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. Объем распределения в состоянии равновесия составляет около 140 л. Из системного кровотока ондансетрон эли-

Старая редакция	Новая редакция
болизма 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 профи-	минируется, 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 лет до 17 лет)* У детей в возрасте от 3 до 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

Старая редакция	Новая редакция
ля 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 систем-	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 от 1 до 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 внутри-

Старая редакция	Новая редакция
ный клиренс ондансетрона с увеличением периода полувыведения до 15–32 часов, и, как следствие снижения пресистемного метаболизма, биодоступность при приеме внутрь достигает 100 %.	венного 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 %.
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.	**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* *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 прове-

Старая редакция	Новая редакция
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*	дения химиотерапии. Для профилактики поздней или длительной рвоты, возникающей через 24 часа после умеренной эметогенной химио- или лучевой терапии или высокоэметогенной химиотерапии, следует продолжить прием препарата Зофран® в виде сиропа или таблеток для рассасывания в дозе 8 мг два раза в сутки в течение 5 дней. *При химиотерапии у детей в возрасте от 2 лет 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 лет до 17 лет для лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией** **Ондансетрон может назначаться в виде однократной внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м^2 (не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим приемом препарата внутрь через 12 ч. Прием препарата Зофран® в форме сиропа может быть продолжен еще в течение 5 дней после проведения курса химиотерапии. Не должны превышаться дозы, назначаемые для взрослых.**

Старая редакция

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

Новая редакция

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 ондансетрона) через 12 ч	**2,5 мл** сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 ч
≥ 0,6 м^2 и ≤ 1,2 м^2	5 мг/м^2 внутривенно, затем **5 мл сиропа** (4 мг ондансетрона) через 12 ч	**5 мл сиропа** (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч
> 1,2 м^2	5 мг/м^2 внутривенно или 8 мг внутривенно, затем **10 мл сиропа** (8 мг ондансетрона) через 12 ч	**10 мл сиропа** (8 мг ондансетрона) каждые 12 ч

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

Препарат Зофран® следует вводить в виде раствора для инъекций однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии в дозе 0,15 мг/кг. Доза не должна превышать 8 мг. В первый день две дополнительные дозы должны вводиться с интервалом в 4 часа с последующим приемом препарата Зофран® в форме сиропа внутрь через 12 ч. Прием препарата Зофран® в форме сиропа должен про-

Старая редакция	Новая редакция
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	**должаться в течение 5 дней после химиотерапии. Не должны превышаться дозы, назначаемые для взрослых.** **Таблица 2** **Масса тела** / **День 1** / **День 2–6** ≤ 10 кг / До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч / **2,5 мл сиропа** (2 мг ондансетрона) каждые 12 ч > 10 кг / До 3 доз по 0,15 мг/кг каждые 4 ч / **5 мл сиропа** (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч **Тошнота и рвота в послеоперационном периоде** *Взрослые* Для профилактики 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 профилактики и купирования послеоперационной тошноты и рвоты у детей препарат Зофран® назначается в форме раствора для внутривенного и внутримышечного введения, **который вводится медленно, в течение не менее 30 секунд**. Форма применения обусловлена состоянием пациента в послеоперационный период.

Старая редакция	Новая редакция
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.	*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* **У пациентов с медленным метаболизмом спартеина и 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 приема ондансетрона в данном случае не требуется.**
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.	**ПЕРЕДОЗИРОВКА** **Симтоматика** В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетрона. В большинстве наблюдаемых случаев симптомы передозировки совпадали с нежелательными реакциями, возникающими при приеме препарата Зофран® в рекомендованных дозах.

Старая редакция	Новая редакция
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.	**Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Рекомендуется мониторинг ЭКГ в случае передозировки ондансетроном.** **Лечение** Специфического антидота для препарата Зофран® нет, поэтому при подозрении на передозировку рекомендуется проводить симптоматическую и поддерживающую терапию. **Не рекомендуется применение ипекакуаны для лечения передозировки ондансетроном, так как пациенты могут не ответить на лечение ипекакуаной в связи с противорвотным действием 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 изо-	**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ** Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, обычно назначаемых в одно время с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, 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

Старая редакция	Новая редакция
ферментов (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.	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 нарушения электролитного баланса.** *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 больных, получающих мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин и рифампицин), **клиренс ондансетрона при пероральном приеме препарата был повышен, а** 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 повы-	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ** Есть сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную

Старая редакция	Новая редакция
шенную 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.	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. В пострегистрационных исследованиях были также зарегистрированы случаи двунаправленной желудочковой тахикардии. **Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получающих ондансетрон. Не следует назначать ондансетрон пациентам с врожденным синдромом удлинения интервала QT. С осторожностью следует применять ондансетрон у пациентов с удлинением или риском удлинения QTc, включая пациентов с нарушениями электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмией или у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут вызывать удлинение интервала QT или нарушения электролитного баланса. Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию.** Таблетки для рассасывания содержат аспартам, в связи с чем их следует принимать с ос-

Старая редакция	Новая редакция
	торожностью у пациентов с фенилкетонурией. Таблетки для рассасывания Зофран® следует доставать из упаковки непосредственно перед употреблением. **Не следует выдавливать таблетки для рассасывания Зофран® из фольги. Аккуратно отогните фольгу, как показано стрелкой на упаковке, и извлеките таблетку для рассасывания Зофран®. Перед тем, как извлечь таблетку для рассасывания, убедитесь, что упаковка из фольги не повреждена.**

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Гришин И.И.